



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa

Sutherland L, MacDonald JK

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006, Número 4

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.



ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	3
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	4
RESULTADOS.....	4
DISCUSIÓN.....	5
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	7
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	7
REFERENCIAS.....	7
TABLAS.....	11
Characteristics of included studies.....	11
Characteristics of excluded studies.....	20
CARÁTULA.....	21
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	22
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	23
01 5-AAS versus placebo.....	23
01 Incapacidad para inducir remisión global/clínica.....	23
02 Incapacidad para inducir remisión o mejoría global/clínica.....	24
03 Incapacidad para inducir remisión endoscópica.....	25
04 Incapacidad para inducir la remisión o mejoría endoscópica.....	25
05 Manifestación de cualquier efecto secundario adverso.....	26
06 Retiro de los estudios debido a efectos adversos secundarios.....	27
07 Exclusiones y retiros después del ingreso.....	28
02 5-AAS versus sulfasalazina.....	29
01 Incapacidad para inducir remisión global/clínica.....	29
02 Incapacidad para inducir remisión o mejoría global/clínica.....	30
03 Incapacidad para inducir remisión endoscópica.....	30
04 Incapacidad para inducir la remisión o mejoría endoscópica.....	31
05 Manifestación de cualquier efecto secundario adverso.....	31
06 Retiro del estudio debido a efectos adversos.....	32
07 Exclusiones y retiros después del ingreso.....	33

Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa

Sutherland L, MacDonald JK

Esta revisión debería citarse como:

Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación significativa más reciente: 13 de febrero de 2006

RESUMEN

Antecedentes

Las nuevas preparaciones de 5-AAS intentaron evitar los efectos adversos de la sulfasalazina (SPAS) a la vez que mantenían sus beneficios terapéuticos. La eficacia y la seguridad de las preparaciones de 5-AAS se han evaluado en numerosos ensayos clínicos que a menudo han carecido de poder estadístico suficiente para llegar a conclusiones definitivas. Anteriormente, se había encontrado que los nuevos fármacos de 5-AAS en dosis de al menos 2 g/día resultaban más eficaces que el placebo, pero no eran más efectivas que la SPAS para inducir la remisión en la colitis ulcerosa. La presente revisión actualizada incluye estudios más recientes y evalúa la efectividad, la relación dosis-respuesta y la seguridad de las preparaciones de 5-AAS en cuanto a medidas de resultado más precisas.

Objetivos

Evaluar la eficacia, la relación dosis-respuesta y la seguridad de las formulaciones de reciente aparición del ácido 5-aminosalicílico (5-AAS) comparado con placebo o sulfasalazina (SPAS) para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa activa.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica de los estudios pertinentes (1981-2005) en MEDLINE, BIOS, el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register, CENTRAL), el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y del Síndrome de Colon Irritable, y el Science Citation Index, seguida de una búsqueda manual de las listas de referencias de artículos recuperados con anterioridad, artículos de revisión, actas de simposios y resúmenes de los principales congresos de gastroenterología.

Criterios de selección

Se aceptaron para el análisis los estudios que eran ensayos clínicos controlados aleatorios, doble ciego y de diseño paralelo, con un tratamiento de un mínimo de 4 semanas de duración.

Recopilación y análisis de datos

De acuerdo con un principio del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis), las medidas de resultado de interés en el tratamiento de la enfermedad activa fueron la incapacidad para inducir la remisión global/clínica, la mejoría global/clínica, la remisión endoscópica o la mejoría endoscópica.

Resultados principales

El 5-AAS fue superior al placebo con respecto a todas las variables de resultado medidas. Para la incapacidad para inducir mejoría o remisión clínica/global, el odds-ratio de Peto combinado fue 0,40 (IC del 95%: 0,30 a 0,53). También se observó una tendencia dosis-respuesta para 5-AAS. Cuando se comparó 5-AAS con SPAS, el odds-ratio de Peto combinado fue de 0,83 (IC del 95%: 0,60 a 1,13) para la imposibilidad de provocar mejoría global o clínica, o bien remisión; y 0,66 (IC del 95%: 0,42 a 1,04) para la imposibilidad de provocar mejoría endoscópica. La SPAS no fue tan bien tolerada como el 5-AAS.

Conclusiones de los autores

Las nuevas preparaciones de 5-AAS fueron superiores al placebo y tendieron a proporcionar un beneficio terapéutico mayor que la SPAS. Sin embargo, si se consideran los costes relativos, parece improbable que exista una ventaja clínica para el uso de las nuevas preparaciones de 5-AAS en lugar de SPAS. Esta revisión actualiza la revisión existente del ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa publicada en la Cochrane Library (Número 1, 2006).

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tanto los compuestos orales de 5-AAS como la SPAS son efectivos para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa. Los compuestos orales de 5-AAS tienen menos efectos secundarios que la SPAS.

La sulfasalazina (SPAS) se ha utilizado para tratar la colitis ulcerosa durante décadas. La SPAS está formada por ácido 5-aminosalicílico (5-AAS) unido a una molécula de azufre. Cerca de un tercio de los pacientes tratados con SPAS informaron efectos secundarios, se piensa que éstos están relacionados con la parte de la molécula que contiene azufre. Se han elaborado fármacos nuevos de 5-AAS para evitar los efectos secundarios asociados con SPAS. Si bien los fármacos orales de 5-AAS son efectivos para tratar la colitis ulcerosa activa, dichos fármacos no son más efectivos que el tratamiento con SPAS. Sin embargo, los efectos secundarios del 5-AAS son notablemente menores que los asociados con SPAS. La infertilidad masculina se asocia con SPAS y no con 5-AAS, de manera que para los pacientes con problemas de fertilidad debería optarse por el 5-AAS. Los compuestos de 5-AAS son más costosos que los de SPAS, de manera que debería optarse por la SPAS cuando el coste sea un factor importante.

ANTECEDENTES

El tratamiento satisfactorio de la colitis ulcerosa se facilitó enormemente después de que Svartz introdujera la sulfasalazina (SPAS) (Svartz 1942).

La SPAS está compuesta de ácido 5-aminosalicílico (5-AAS) unido a la sulfapiridina a través de un enlace de tipo diazo. Este enlace es rápidamente escindido en el colon por las azorreductasas bacterianas (Peppercorn 1972) obteniéndose los dos componentes. De estos componentes, el 5-AAS resultó ser el componente de acción terapéutica, mientras que se considera que la sulfapiridina, absorbida principalmente en la circulación sistémica, funciona exclusivamente como molécula de transporte (Azad Khan 1977; Klotz 1980; Van Hees 1980).

La administración de 5-AAS sin enlace o sin recubrimiento reveló que se absorbió fácilmente en la parte superior del yeyuno y que no pudo alcanzar el colon en las concentraciones terapéuticas (Meyers 1987, Schroeder 1972; Nielsen 1983). La SPAS ingerida resiste en gran parte tal absorción prematura, por lo tanto, puede servir de sistema de administración que transporta el 5-AAS a las regiones afectadas del tracto intestinal inferior (Schroeder 1972). Si bien los corticosteroides son más efectivos en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave (Truelove 1955; Truelove 1959) el uso de SPAS para mantener la remisión (Misiewicz 1965) ha sido bien establecido.

Pese a sus beneficios, hasta un 30% de pacientes que reciben SPAS han informado efectos secundarios adversos (Nielsen 1982). Se llegó a la conclusión de que muchos se debieron a la

fracción de sulfapiridina, especialmente los efectos que dependieron de la dosis (Das 1973; Myers 1987). Este descubrimiento generó más de una década de investigación con la intención de encontrar sistemas alternativos para la administración de 5-AAS.

Asacol® (Proctor y Gamble) consiste en una miniesfera de 5-AAS que se libera en el colon o en el íleon terminal debido al revestimiento conocido como Eudragit-S, una resina que se disuelve con un pH mayor que siete (Dew 1982b). Claversal®/Mesasal® (Smith, Kline y French), Salofalk® (Axcán Pharma, Falk Foundation) y Rowasa® (Reid-Rowell) son preparaciones similares de microesferas de 5-AAS de liberación lenta recubiertas con Eudragit L, una resina que se disuelve con un pH mayor que seis (el pH aproximado del íleon/colon) (Myers 1987; Hardy 1987). Pentasa® (Marion-Merrell-Dow) es una formulación en microesfera que consiste en microgránulos de 5-AAS cubiertos por una membrana semipermeable de etilcelulosa. Está diseñada para una liberación controlada que comienza en el duodeno y continúa en las regiones afectadas del intestino inferior (Rasmussen 1982). Olsalazina/Dipentum® (Pharmacia & Upjohn) consiste en dos moléculas de 5-AAS unidas por un enlace de tipo diazo (Willoughby 1982; Staerk Laursen 1990). Otras formulaciones, como benzalazina, balsalazida/Colazide® (Astra Zeneca) y balsalazida disódica/Colazal® (Salix Pharmaceuticals) están compuestas de moléculas de 5-AAS unidas por enlaces azo a diversos derivados del ácido benzoico (Chan 1983; Fleig 1988). Like SASP, estos compuestos son escasamente absorbidos en el tubo digestivo alto pero son

fácilmente metabolizados por la flora intestinal del tubo digestivo bajo.

Las nuevas preparaciones de 5-AAS buscaron evitar los efectos adversos de la SPAS a la vez que mantenían sus beneficios terapéuticos; sin embargo, son más costosas y también se ha demostrado que causan efectos adversos en algunos pacientes (Rao 1987). La eficacia y la seguridad de las preparaciones de 5-AAS se han evaluado en numerosos ensayos clínicos que con frecuencia han carecido de poder estadístico suficiente para llegar a conclusiones definitivas. En un metanálisis anterior (Sutherland 1993), se observó que los fármacos nuevos, en dosis de al menos 2 g/día, resultaron más eficaces que el placebo aunque no más efectivos que la SPAS en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa. Se avanzó con esta revisión actualizada con el fin de incluir los estudios más recientes y evaluar la efectividad, la relación dosis-respuesta y la seguridad de las preparaciones de 5-AAS en cuanto a medidas de resultado más precisas.

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad, la respuesta a la dosis y la seguridad de los nuevos sistemas de administración de ácido 5-aminosalicílico (5-AAS) en comparación con placebo o sulfasalazina (SPAS) para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa activa.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos clínicos controlados aleatorios prospectivos, doble ciego y de diseño paralelo con un tratamiento de un mínimo de 4 semanas de duración.

Tipos de participantes

Pacientes de cualquier edad con colitis ulcerosa activa de leve a moderada según la definen Truelove y Witts (Truelove 1955).

Tipos de intervención

Tratamiento oral de 5-AAS en pacientes con colitis ulcerosa activa comparados con placebo o SPAS.

Tipos de medidas de resultado

Medidas endoscópicas, globales o clínicas de mejoría o remisión completa según las definieron los autores de cada estudio.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en MEDLINE, BIOS, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register, CENTRAL), el Registro Especializado de ensayos Controlados del Grupo Cochrane de

Enfermedad Inflamatoria Intestinal y del Síndrome de Colon Irritable, y en las bases de datos del Scientific Citation Index de los artículos pertinentes publicados entre enero de 1981 y setiembre de 2005, mediante los títulos MeSH "ulcerative colitis" y "aminosalicylic acid" si correspondía. Una búsqueda manual identificó citas adicionales a partir de las referencias en los artículos recuperados con la búsqueda electrónica. Los artículos de revisión, los resúmenes de simposios y los libros de texto permitieron la identificación de estudios adicionales.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de los estudios:

Los estudios pertinentes se seleccionaron para el análisis según los criterios anteriores. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los investigadores originales para aclarar ciertos puntos relacionados con la metodología del ensayo. Se indican las razones de exclusión para cada estudio que no se consideró elegible.

Obtención de los datos:

Cada estudio aceptado para el análisis fue examinado de forma independiente por tres autores (LRS, DER, PLB) y las posteriores versiones de la revisión por dos autores (LRS y JKM). Cada revisor registró los datos en formularios estándar de extracción de datos. Los resultados se registraron según la intención de tratar (intention-to-treat), sin tener en cuenta si los autores originales habían procedido de este modo o no. Cualquier discrepancia entre los revisores se resolvió por consenso.

Medidas de resultado:

Las medidas de resultado de interés fueron la imposibilidad de inducir la remisión clínica, la imposibilidad de inducir la remisión endoscópica, la imposibilidad de producir una mejoría o remisión clínica, y la imposibilidad de provocar una mejoría o remisión endoscópica. Sin embargo, no se presentaron definiciones uniformes de remisión o mejoría en los estudios. También se extrajeron datos, cuando fue posible, para investigar la influencia de la dosis de 5-AAS. Además, cuando fue posible se registraron el número de pacientes que presentaron efectos adversos, los retiros a causa de eventos adversos y el número total que se excluyó o se retiró del tratamiento.

Métodos estadísticos:

Los ensayos se separaron en dos grupos de comparación: 5-AAS versus placebo y 5-AAS versus sulfasalazina. Dentro de cada grupo, se obtuvieron los datos brutos de cada medida de resultado evaluada y se convirtieron en tablas individuales de 2x2. Las tablas para los ensayos controlados con placebo se dividieron en subgrupos según la dosis de 5-AAS. Los odds-ratios de Peto y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) derivados de cada tabla 2x2 se calcularon individualmente y se representaron. Los resultados para cada

grupo de comparación se combinaron para determinar el odds-ratio y el IC del 95% para cada medida de resultado del tratamiento de 5-AAS en relación con placebo o SPAS.

Se analizó la respuesta a la dosis mediante una prueba de ji cuadrado para la tendencia. Los ensayos también se dividieron en subgrupos según la preparación específica de 5-AAS para las medidas de resultado para los que había dos o más estudios que utilizaron un fármaco similar. Se realizaron pruebas para detectar la homogeneidad entre los ensayos dentro de cada grupo de comparación. Los resultados se interpretaron con cautela si el valor p para la homogeneidad fue menor que 0,20. Cuando fue posible, los análisis de sensibilidad implicaron la exclusión de los resúmenes y los estudios clasificados "B". Para realizar todos los análisis estadísticos se utilizó el paquete de programas informáticos de la Colaboración Cochrane (RevMan) (ver. 4.2.8).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se seleccionaron 21 estudios (Andreoli 1987; Feurle 1989; Fleig 1988; Good 1992; Green 2002; Hanauer 1993; Hanauer 1996; Hetzel 1986; Jiang 2004; Mansfield 2002; Munakata 1995; Rachmilewitz 1989; Rao 1989; Rijk 1991; Riley 1988; Robinson 1988; Schroeder 1987; Sninsky 1991; Sutherland 1990; Willoughby 1988; Zinberg 1990). Casi todos los estudios fueron calificados con "A" para el ocultamiento de la asignación (ver abajo); sólo un estudio se calificó con "B" debido a la falta de información disponible en cuanto al método de la asignación al azar de los pacientes (Andreoli 1987).

De los 21 ensayos que incluyeron a 2 124 pacientes, 9 fueron controlados con placebo (Feurle 1989; Hanauer 1993; Hanauer 1996; Hetzel 1986; Robinson 1988; Schroeder 1987; Sninsky 1991; Sutherland 1990; Zinberg 1990) y 12 compararon 5-AAS con SPAS (Andreoli 1987; Fleig 1988; Good 1992; Green 2002; Jiang 2004; Mansfield 2002; Munakata 1995; Rachmilewitz 1989; Rao 1989; Rijk 1991; Riley 1988; Willoughby 1988).

CALIDAD METODOLÓGICA

Al menos tres autores evaluaron la calidad metodológica de cada estudio seleccionado, de acuerdo con el método de "ocultamiento de la asignación" informado por el estudio, como se describe en el Manual del Revisor de la Colaboración Cochrane. Cada revisor en cada estudio utilizó criterios estándar predeterminados para designar al ocultamiento de la asignación de la medicación como A (ocultamiento de la asignación satisfactorio; p.ej., asignación al azar centralizada o generada por un sistema informático), B (ocultamiento de la asignación sospechoso o incierto) o C (ocultamiento de la asignación insatisfactorio). Se excluyeron los estudios designados "C".

RESULTADOS

EFICACIA

5-AAS versus placebo

Cuatro ensayos informaron sobre las medidas de resultado de tratamiento en cuanto a la incapacidad para inducir una remisión clínica o global completa (Hanauer 1993; Hanauer 1996; Schroeder 1987; Sninsky 1991). El odds-ratio combinado de todos los ensayos fue de 0,53 (IC del 95%: 0,36 a 0,79). El 5-AAS fue superior al placebo en los subgrupos de todas las dosis (< 1 g/d, 1a 1,9 g/d, > ó = 2 g/d); más aún, hubo una tendencia hacia una relación dependiente de la dosis (p = 0,081). Los dos ensayos que incluían Asacol® (Schroeder 1987; Sninsky 1991) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,36 (IC del 95%: 0,15 a 0,86).

Ocho ensayos (Feurle 1989; Hanauer 1993; Hetzel 1986; Robinson 1988; Schroeder 1987; Sninsky 1991; Sutherland 1990; Zinberg 1990), que incluyeron a 995 pacientes, facilitaron datos con relación a la imposibilidad de provocar una mejoría global o clínica (incluida la remisión). El odds-ratio combinado de todos los brazos de tratamiento fue de 0,40 (IC del 95%: 0,30 a 0,53). El 5-AAS fue superior al placebo en todas las dosis y se observó una tendencia hacia la dependencia de la dosis (p = 0,002). Dos ensayos que incluían Asacol® (Schroeder 1987; Sninsky 1991) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,31 (IC del 95%: 0,18 a 0,54); cuatro estudios incluían la olsalazina (Feurle 1989; Hetzel 1986; Robinson 1988; Zinberg 1990) y dio lugar a un odds-ratio combinado de 0,58 (IC del 95%: 0,35 a 0,96).

Sólo dos estudios (Hanauer 1993; Hanauer 1996), compuestos de cinco brazos de tratamiento con un total de 366 pacientes, informaron la imposibilidad de inducir remisión endoscópica completa. Se demostró la superioridad del 5-AAS sobre el placebo con un odds-ratio combinado de 0,67 (IC del 95%: 0,47 a 0,95). Dentro de los subgrupos de dosis, la superioridad del 5-AAS sólo alcanzó significación estadística en los brazos de tratamiento que incluyeron dosis iguales o mayores que 3 g (datos no informados).

Cuatro ensayos (Hanauer 1996; Hetzel 1986; Robinson 1988; Zinberg 1990), que incluyeron olsalazina, informaron la imposibilidad de inducir mejoría o remisión endoscópica; sin embargo, los estudios no eran homogéneos (p = 0,038) y no se realizaron análisis adicionales.

5-AAS versus sulfasalazina

Siete estudios informaron la imposibilidad de inducir remisión global completa o remisión clínica (Andreoli 1987; Green 2002; Jiang 2004; Mansfield 2002; Rachmilewitz 1989; Rijk 1991; Riley 1988). No se observó una diferencia significativa entre el 5-AAS y la SPAS, odds-ratio combinado de 0,77 (IC del 95%: 0,53 a 1,11). Los resultados fueron similares al excluir los estudios clasificados "B" y los resúmenes. Dos estudios que incluyeron Claversal® (Andreoli 1987; Rachmilewitz 1989)

tuvieron un odds-ratio combinado de 1,01 (IC del 95%: 0,59 a 1,74). Dos estudios que incluyeron balsalazida (Green 2002; Mansfield 2002) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,89 (IC del 95%: 0,41 a 1,93). Un estudio que incluyó olsalazina (Jiang 2004) tuvo un odds-ratio de 0,31 (IC del 95%: 0,09 a 1,05).

Ocho ensayos (Fleig 1988; Good 1992; Jiang 2004; Munakata 1995; Rachmilewitz 1989; Rao 1989; Riley 1988; Willoughby 1988) que incluyeron a un total de 687 pacientes informaron la imposibilidad de inducir la mejoría global o clínica (incluida la remisión). El odds-ratio combinado fue de 0,83 (IC del 95%: 0,60 a 1,13) lo que indica que hubo una respuesta similar al 5-AAS y a la SPAS. Tres ensayos de olsalazina (Jiang 2004; Rao 1989; Willoughby 1988) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,69 (IC del 95%: 0,35 a 1,36).

Debido a que sólo dos ensayos (Jiang 2004; Rachmilewitz 1989) informaron sobre la imposibilidad de inducir la remisión endoscópica completa, esta medida de resultado no se tomó en cuenta para el análisis. No se calculó el odds-ratio combinado de la remisión endoscópica completa, debido a que ambos estudios utilizaron diferentes índices para medir la remisión endoscópica. Ningún estudio exhibió diferencias estadísticamente significativas en la remisión endoscópica completa entre el 5-AAS y la SPAS. Sin embargo, 6 estudios (Fleig 1988; Munakata 1995; Rao 1989; Rijk 1991; Riley 1988; Willoughby 1988) proporcionaron datos con respecto a la imposibilidad de inducir la mejoría endoscópica (incluida la remisión) (figura 5). El odds-ratio combinado de 0,66 (IC del 95%: 0,42 a 1,04) indicó una tendencia hacia la superioridad del 5-AAS sobre la SPAS que no alcanzó significación estadística. Los estudios eran homogéneos ($p = 0,287$). Tres ensayos que incluían olsalazina (Rao 1989; Rijk 1991; Willoughby 1988) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,88 (IC del 95%: 0,46 a 1,71).

SEGURIDAD

Se utilizaron tres medidas de resultado diferentes para evaluar la seguridad y la utilidad clínica de 5-AAS en relación con placebo y SPAS: el número de pacientes con eventos adversos, el número de pacientes que se retiraron a causa de eventos adversos y el número total de pacientes que se excluyeron o se retiraron antes de la finalización del estudio. Dado que muchos estudios sólo informaron sobre el número total de eventos adversos en lugar del número de pacientes que experimentaron el evento, en general no fue posible incluir tales datos en el análisis.

5-AAS versus placebo

En 3 ensayos que informaron el número de pacientes con eventos adversos (Feurle 1989; Hetzel 1986; Schroeder 1987), el odds-ratio combinado fue de 1,06 (IC del 95%: 0,58 a 1,96) y había homogeneidad entre los ensayos ($p = 0,492$). El odds-ratio combinado de los pacientes retirados debido a eventos adversos, recogidos a partir de los ocho ensayos que facilitaron datos relevantes (Feurle 1989; Good 1992; Hanauer

1993; Hanauer 1996; Hetzel 1986; Schroeder 1987; Sninsky 1991; Zinberg 1990), fue de 1,34 (IC del 95%: 0,79 a 2,26); sin embargo, los ensayos eran heterogéneos ($p = 0,052$). Un odds-ratio similar se obtuvo del análisis de dos ensayos con Asacol® (Schroeder 1987; Sninsky 1991). Sin embargo, cuando se combinaron 5 estudios de olsalazina (Feurle 1989; Hanauer 1996; Hetzel 1986; Robinson 1988; Zinberg 1990), se retiraron 8,8% con olsalazina y 3,3% con placebo debido a eventos adversos; el odds-ratio combinado fue de 2,53 (IC del 95%: 1,23 a 5,22).

La proporción total de pacientes excluidos o retirados del tratamiento de 5-AAS fue significativamente inferior que la de los pacientes que se retiraron o excluyeron de los grupos con placebo (Tabla 2); odds-ratio combinado 0,59 (IC del 95%: 0,45 a 0,77). Sin embargo, los estudios eran heterogéneos ($p = 0,076$) y este resultado debe ser interpretado con cautela.

5-AAS versus sulfasalazina

Siete estudios (Fleig 1988; Green 2002; Mansfield 2002; Rachmilewitz 1989; Munakata 1995; Rao 1989; Rijk 1991) proporcionaron datos suficientes con respecto al número de pacientes que experimentó eventos adversos. Debe observarse que, con excepción de uno, (Rao 1989), los criterios de inclusión para el ingreso incluyeron la tolerancia a la SPAS. No obstante, el odds-ratio combinado fue de 0,38 (IC del 95%: 0,25 a 0,57). Dos ensayos de olsalazina (Rao 1989; Rijk 1991) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,43 (IC del 95%: 0,17 a 1,12) y 2 ensayos de balsalazida (Green 2002, Mansfield 2002) tuvieron un odds-ratio combinado de 0,17 (IC del 95%: 0,07 a 0,44).

En 7 estudios (Fleig 1988; Green 2002; Mansfield 2002; Rachmilewitz 1989; Rao 1989; Riley 1988; Willoughby 1988), la SPAS provocó una proporción significativamente mayor de pacientes retirados debido a eventos adversos; el odds-ratio combinado fue de 0,34 (IC del 95%: 0,19 a 0,63), no obstante, los estudios fueron heterogéneos ($p = 0,094$). Cuando se combinaron los dos ensayos de olsalazina (Rao 1989; Rijk 1991), el odds-ratio fue de 0,61 (IC del 95%: 0,17 a 2,20). Sin embargo, la combinación de los cuatro ensayos restantes siguió demostrando una proporción significativamente más elevada de retiros asociadas con SPAS.

El odds-ratio combinado para la totalidad de los retiros o exclusiones, recogidos de 10 ensayos (Andreoli 1987; Fleig 1988; Green 2002; Mansfield 2002; Rachmilewitz 1989; Munakata 1995; Rao 1989; Rijk 1991; Riley 1988; Willoughby 1988), fue de 0,69 (IC del 95%: 0,47 a 0,99) pero los estudios fueron heterogéneos ($p = 0,036$).

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática confirmó, en gran medida, los resultados de nuestros metanálisis anteriores (Sutherland 1993; Sutherland 1997) pero difiere del trabajo anterior en diversos aspectos. La inclusión de estudios más recientes aumentó el

número de pacientes de 1 560 a 2 124, lo cual proporcionó un mayor poder estadístico. Sin embargo, se adoptaron medidas de resultado más específicas en la presente revisión que en la primera. Cuando fue posible, se separaron los datos de la remisión completa versus mejoría o remisión. En la presente revisión se utilizaron diferentes criterios de evaluación de la calidad.

Lamentablemente, hay limitaciones críticas que impiden establecer conclusiones generales. Casi todos los estudios utilizaron un índice clínico endoscópico o único. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la ausencia de índices estándar de colitis ulcerosa impidió la obtención de datos consistentes con respecto a la eficacia del tratamiento, dicha ausencia dificulta también las comparaciones entre los estudios. El uso de remisión endoscópica como un resultado proporcionaría una evaluación más rigurosa de la eficacia del tratamiento en los ensayos clínicos. Los médicos deberían utilizar un abordaje estandarizado para evaluar el aspecto endoscópico y así poder establecer comparaciones entre los ensayos. La mayoría de los estudios incluidos no tuvieron la duración suficiente para permitir la documentación de la cicatrización endoscópica. Además, periódicamente los resultados se ensombrecieron en varios estudios que no lograron especificar el brazo de tratamiento al cual inicialmente se habían asignado al azar ciertos pacientes excluidos. A pesar de éstos y otros factores comunes que deben considerarse en la interpretación de los metanálisis, los datos aportaron pruebas sólidas que posibilitaron una serie de conclusiones.

Se confirmó la efectividad de las nuevas preparaciones de 5-AAS en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa leve a moderada. Como apoyo a conclusiones anteriores, se observó la relación dosis-respuesta de 5-AAS comparado con placebo; la tendencia fue significativa en cuanto a la mejoría global/clínica (incluida remisión), pero sólo marginalmente significativa cuando se evaluó la tasa de remisión global/clínica completa.

Según se encontró en nuestro metanálisis anterior, hubo una tendencia a favor de un ligero beneficio para las nuevas preparaciones de 5-AAS con respecto a SPAS en la inducción de la mejoría global/clínica y endoscópica (incluida remisión). Hay varios puntos a considerar. Es posible que muestras de poblaciones más grandes confirmen la significación de este hallazgo, pero la importancia clínica de tal diferencia sería cuestionable. Otra explicación posible para la diferencia puede estar relacionada con el uso del principio del tipo intención de tratar (intention-to-treat principle) que debería beneficiar a medicaciones con tasas de abandono inferiores, en este caso, 5-AAS.

La presuposición de que SPAS sirve sólo como profármaco para liberar el 5-AAS en su sitio de acción se ha cuestionado a la luz de la observación de que dosis mayores de 5-AAS, dentro del rango de dosis-respuesta de SPAS, no logran mejorar su eficacia más allá de las dosis terapéuticas estándar de 2 a 4 g

de SPAS (Hayllar 1991). En la enfermedad activa, se estudiaron una variedad de índices de masa de 5-AAS y SPAS; normalmente se prescribieron dosis de 5-AAS correspondientes a hasta 10 g de SPAS mientras que se utilizaron sólo de 2 a 4 g/d de SPAS como control. A pesar de esta discrepancia, no fue posible confirmar una superioridad significativa de 5-AAS. Además, cuando los brazos del ensayo se subdividieron según los índices de masa de 5-AAS/SPAS, r ($r < 1/2$, $1/1 > r > 1/2$, $r > 1/1$), no fue posible detectar tendencias generales de las dosis (datos no mostrados). Se ha sugerido que si un aumento de la concentración de 5-AAS en el colon dentro del rango que depende de la dosis de SPAS no es análogo a una mejor eficacia, es poco probable que el 5-AAS sea el único intermediario en la actividad terapéutica (Hayllar 1991). El esclarecimiento de los mecanismos de acción del 5-AAS, la sulfapiridina y la SPAS (investigados por Greenfield 1993), corroborados con sus efectos clínicos individuales, puede explicar este resultado curioso, así como facilitar la determinación de la etiología actualmente desconocida de la colitis ulcerosa.

Fue evidente que las nuevas preparaciones de 5-AAS no fueron enteramente ajenas a las causas de los efectos adversos en varios pacientes. Sin embargo, la incidencia de los eventos adversos y los retiros a causa de las formulaciones de 5-AAS no variaron significativamente con respecto a la incidencia asociada con placebo. Además, hubo significativamente más retiros por eventos adversos con SPAS que con 5-AAS.

La olsalazina causó una proporción significativamente mayor de retiros por eventos adversos en relación con el placebo, aunque inferior a la proporción con la SPAS. El efecto secundario más frecuente atribuido a la olsalazina fue la diarrea, un efecto anteriormente observado en aproximadamente el 10% de pacientes que recibían el fármaco (Ireland 1987). Cabe señalar que puede haber habido un sesgo a favor de la SPAS, dado que gran cantidad de estudios incluyeron pacientes que se sabía habían tolerado la SPAS en el pasado. Se ha sugerido que las alteraciones del protocolo pueden reducir las tasas de retiro en los futuros ensayos, dado que estimular a los pacientes a ingerir olsalazina junto con las comidas puede reducir la incidencia de diarrea a aproximadamente el 3% de los pacientes (Jarnerot 1996); de los ensayos incluidos con olsalazina, sólo dos (Hetzl 1986; Zinberg 1990) informaron que se indicó a los pacientes tomar la medicación junto con las comidas.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Es posible que poblaciones especiales de pacientes puedan beneficiarse del tratamiento con 5-AAS. Por ejemplo, las anomalías del semen asociadas con SPAS pueden revertirse con la sustitución de una preparación nueva de 5-AAS en lugar de SPAS (Riley 1987; Kjaergaard 1989).

No obstante, está claro que aún se debe probar que las nuevas preparaciones de 5-AAS resultan más beneficiosas clínicamente que la SPAS en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Además, dado que los costes de los compuestos más nuevos exceden el de SPAS en tres a cuatro veces, las nuevas formulaciones de 5-AAS deben reservarse para personas que no toleran la SPAS, hombres preocupados por su fertilidad y demás pacientes de poblaciones especiales que, en el futuro, podrán demostrar beneficios terapéuticos únicos con los sistemas de administración alternativos de 5-AAS.

Implicaciones para la investigación

Al parecer, no se justifica realizar futuros ensayos que comparen la eficacia del 5-AAS oral con la SPAS. Existen pocas pruebas para sugerir una diferencia en eficacia en los fármacos orales de 5-AAS. Dado que las diferencias de eficacia parecen ser insignificantes, aparentemente no se justifica realizar ensayos adicionales que comparen la eficacia de diversos agentes de 5-AAS. Los futuros ensayos deberán concentrarse más en mejorar el cumplimiento del paciente con la medicación en lugar de comparar la eficacia de diversos agentes de 5-AAS. El cumplimiento con el tratamiento es importante para el éxito del mismo, y puede ser una importante variable predictiva de la recaída (Kane 2003; Kane 2001).

AGRADECIMIENTOS

La financiación para el Grupo de Revisión de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y del Síndrome de Colon Irritable (1 de octubre de 2005 - 30 de setiembre de 2010) lo suministró el Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Knowledge Translation Branch; la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); y el CIHR Institutes of Health Services and Policy Research; Musculoskeletal Health and Arthritis; Gender and Health; Human Development, Child and Youth Health; Nutrition, Metabolism and Diabetes; and Infection and Immunity.

La Srta. Ila Stewart ha brindado su apoyo para el Grupo de Revisión de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD/FBD Review Group) a través de la fundación Olive Stewart.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Dr Lloyd Sutherland fue consultor de Glaxo Wellcome.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- No se informaron las fuentes de financiación

Recursos internos

- No se informaron las fuentes de financiación

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Andreoli 1987 *{published data only}*

Andreoli A, Cosentino R, Trotti R, Berri F, Prantera C. 5-aminosalicylic acid versus salazopyrin (SASP) in the oral treatment of active ulcerative colitis (UC) and in remission [abstract]. *Clinical Controversies in Inflammatory Bowel Disease* 1987:170.

Feurle 1989 *{published data only}*

Feurle GE, Theuer D, Velasco S, Barry BA, Wordehoff D, Sommer A, et al. Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomised double-blind trial. *Gut* 1989;**10**:1354-61.

Fleig 1988 *{published data only}*

Fleig WE, Laudage G, Sommer H, Wellman W, Stange EF, Riemann J. Prospective, randomized, double-blind comparison of benzalazine and sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis. *Digestion* 1988;**40**:173-80.

Good 1992 *{published data only}*

Good L, Nester T, Borgen L. A double-blind comparison of controlled release mesalamine tablets and sulfasalazine in the treatment of ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1992;**102**:A630.

Green 2002 *{published data only}*

Green JRB, Mansfield JC, Gibson JA, Kerr GD, Thornton PC. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g daily, and sulfasalazine, 3g daily, in patients with newly diagnosed or relapsed active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**(1):61-8.

Hanauer 1993 *{published data only}*

Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1993;**88**:1188-97.

Hanauer S, Schwartz J, Roufail W, Robinson M, Cello J, Safdi M, et al. Dose-ranging study of oral mesalamine capsule (Pentasa) for active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1989;**96**:A195.

Hanauer 1996 *{published data only}*

Hanauer SB, Barish C, Pambianco D, Sigmon R, Gannan R, Koval G, et al. A multi-center, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of olsalazine for mild-moderately active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1996;**110**:A921.

Hetzel 1986 *{published data only}*

Hetzel DJ, Bochner F, Imhoff DM, Gibson GE, Fitch RJ, Hecker R, et al. Azodisacrylate (ADS) in the treatment of ulcerative colitis (UC): a controlled trial and assessment of drug disposition [abstract]. *Gastroenterology* 1985;**88**:A1418.

- Hetzel DJ, Shearman DJC, Bochner F, Imhoff DM, Gibson GE, Fitch RJ, et al. Azodisalicylate (Olsalazine) in the treatment of active ulcerative colitis. A placebo controlled clinical trial and assessment of drug disposition. *J Gastroent Hepatol* 1986;**1**:257-66.
- Jiang 2004** {published data only}
*Jiang XL, Cui HF. Different therapy for different types of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004;**10**(10):1513-20.
- Mansfield 2002** {published data only}
Mansfield JC, Giaffer MH, Cann PA, McKenna D, Thornton PC. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g, and sulfasalazine, 3 g, as sole therapy in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**(1):69-77.
- Munakata 1995** {published data only}
Munakata A, Yoshida Y, Muto T, Tsuchiya S, Fukushima T, Hiwatahi N, et al. Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;**30**(Suppl 8):108-11.
- Rachmilewitz 1989** {published data only}
Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989;**298**:82-6.
- Rao 1989** {published data only}
Rao SSC, Dundas SAC, Holdsworth CD, Cann PA, Palmer KR, Corbett CL. Olsalazine or sulphasalazine in first attacks of ulcerative colitis? A double-blind study. *Gut* 1989;**30**:675-9.
- Rijk 1991** {published data only}
Rijk MCM, Tongerson JHM. The efficacy and safety of sulphasalazine and olsalazine in patients with active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1991;**100**:A243.
- Riley 1988** {published data only}
Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg A. Comparison of delayed release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988;**29**:669-74.
- Robinson 1988** {published data only}
Robinson M, Gitnick G, Balart L, Das K, Turkin D. Olsalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1988;**84**:A381.
- Schroeder 1987** {published data only}
Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;**317**:1625-9.
- Sninsky 1991** {published data only}
Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, Powers BJ, Sessions JT, Pruitt RE, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991;**115**:350-5.
- Sutherland 1990** {published data only}
Sutherland LR, Robinson M, Onstad G, Peppercorn M, Greenberger N, Goodman M, et al. A double-blind, placebo-controlled, multicentre study of the efficacy and safety of 5-aminosalicylic acid tablets in the treatment of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 1990;**4**:463-7.
- Willoughby 1988** {published data only}
Willoughby CP, Cowan RE, Gould SR, Machell RJ, Stewart JB. Double-blind comparison of olsalazine and sulfasalazine in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;**148**:40-4.
- Zinberg 1990** {published data only}
Zinberg J, Molinas S, Das KM. A double-blinded, placebo-controlled clinical study of azodisalicylate sodium (olsalazine) in the treatment of ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1987;**92**:A1711.
- Zinberg J, Molinas S, Das KM. Double-blind placebo-controlled study of olsalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;**85**:562-6.
- Referencias de los estudios excluidos de esta revisión**
- Ahluwalia 1992**
Ahluwalia NK, Thompson DG, Goodman MJ, Mani V, McIntyre J, Dane G. Double-blind randomized trial of 4.8 g vs. 2.4 g of mesalazine for 4 weeks in the treatment of acute ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1992;**102**:A588.
- Barbara 1987**
Barbara L, Bianchi Porro G, Biasco G, et al. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the treatment of active inflammatory bowel diseases - an Italian co-operative study. *Clinical Controversies in Inflammatory Bowel Disease* 1987:173.
- Brescia 1990**
Brescia G, Carrai M, Venturini G, Gambardella L. Therapeutic effectiveness and tolerance of 5-aminosalicylic acid in short term treatment of patients with ulcerative colitis at a low or medium phase of activity. *Int J Tissue React* 1990;**12**:243-6.
- Donald 1985**
Donald IP, Wilkinson SP. The value of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease for patients intolerant or allergic to sulfasalazine. *Postgrad Med J* 1985;**61**:1047-8.
- Ewe 1988**
Ewe K, Eckhardt V, Kanzler G. Treatment of ulcerative colitis with olsalazine and sulfasalazine: efficacy and side effects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;**148**:70-5.
- Faber 1993**
Faber ST, Korelitz, BI. Experience with Eudragit-S-coated mesalamine (Asacol) in inflammatory bowel disease: an open study. *J Clin Gastroenterol* 1993;**17**:213-8.
- Ferry 1993**
Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, Issenman RM, Griffiths AM, Vanderhoof JA, et al. Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the pediatric gastroenterology collaborative research group clinical trial. *J Ped Gastroenterol Nutrit* 1993;**17**:32-8.
- Forbes 2005**
*Forbes A, Al-Damluji A, Ashworth S, Bramble M, Herbert K, Ho J, et al. Multicentre randomized-controlled clinical trial of Ipocol, a new enteric-coated form of mesalazine, in comparison with Asacol in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**(9):1099-104.
- Garretto 1983**
Garretto M, Riddell RH, Winans CS. Treatment of chronic ulcerative colitis with poly-ASA: a new nonabsorbable carrier for release of 5-aminosalicylate in the colon [abstract]. *Gastroenterology* 1983;**84**:A1162.
- Gionchetti 2005**
*Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F, Manguso F, Maieron R, Lecis PE, et al. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005;**39**(4):291-7.
- Green 1998**
Green JRB, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, et al. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalazine in the treatment of acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998;**114**(1):15-22.
- Guslandi 2002**
*Guslandi M, Frego R, Viale E, Testoni PA. Distal ulcerative colitis refractory to rectal mesalamine: role of transdermal nicotine versus oral mesalamine. *Can J Gastroenterol* 2002;**16**(5):293-6.

Habal 1988

Habal FM, Greenberg Gr. Treatment of ulcerative colitis with oral 5-aminosalicylic acid including patients with adverse reactions to sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1988;**83**:15-9.

Ireland 1987

Ireland A, Jewell DP. Olsalazine in patients intolerant of sulfasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987;**22**:1038.

Kruis 1998

Kruis W, Brandes JW, Schreiber S, Theuer D, Krakamp B, Schutz E, et al. Olsalazine versus mesalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**(8):707-15.

Kruis 2003

*Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, Mickisch O, Mlitz H, Faszczuk M, et al. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;**1**(1):36-43.

Lauritsen 1986

Lauritsen K, Laursen LS, Bukhave K, Rask-Madsen J. Long-term treatment of ulcerative colitis (UC) and Crohn's colitis (CC) with azodisalicylate (ADS:olsalazine) [abstract]. *Gastroenterology* 1986;**90**:1513.

Levine 1997

Levine DS, Pruitt R, Riff D, Koval G, Sales D, Wruble L, et al. A multi-center, double-blind dose-response trial of Colazide (balsalazide disodium) and Asacol (mesalamine) for mild-moderately active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 1997;**112**:A1026.

Levine 2002

*Levine DS, Riff DS, Pruitt R, Wruble L, Koval G, Sales D, et al. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**(6):1398-407.

Mahmood 2005

*Mahmood A, Melley L, Fitzgerald AJ, Ghosh S, Playford RJ. Trial of trefoil factor 3 enemas, in combination with oral 5-aminosalicylic acid, for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**(11):1357-64.

Marakhouski 2005

*Marakhouski Y, Fixa B, Holoman J, Hulek P, Lukas M, Batovsky M, et al. A double-blind dose-escalating trial comparing novel mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**(2):133-40.

Marteau 2005

*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**(7):960-5.

Meyers 1988

Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;**148**:29-37.

Meyers S, Sachar DB, Present DH, Janowitz HD. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987;**93**:2255-62.

Miglioli 1990

Miglioli M, Porro GB, Brunetti G, Sturniolo GC. Oral delayed-release mesalazine in the treatment of mild ulcerative colitis: a dose ranging study. *Eur J Gastroent Hep* 1990;**2**:229-34.

Mulder 1988

Mulder CJJ, Tytgat GNJ, Dekker W, Terpstra IJ. Pentasa in lieu of sulfasalazine [letter]. *Ann Intern Med* 1988;**108**:911-12.

Paoluzi 2002

*Paoluzi P, D'Albasio G, Pera A, Bianchi Porro G, Paoluzi OA, Pica R, et al. Oral and topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in inducing and maintaining remission in mild-moderate relapse of ulcerative colitis: one-year randomised multicentre trial. *Dig Liver Dis* 2002;**34**(11):787-93.

Prantera 2005

*Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campieri M. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis* 2005;**11**(5):421-7.

Pruitt 1991

Pruitt RE, Gremillion DE, Herring RW, Bailey AH, Faust TW, Potter M, et al. Oral Asacol in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: the Nashville experience. *J Tenn Med Assoc* 1991;**84**:237.

Pruitt 2002

*Pruitt R, Hanson J, Safdi M, Wruble L, Hardi R, Johanson J, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**(12):3078-86.

Raedler 2004

*Raedler A, Behrens C, Bias P. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) micropellets show similar efficacy and tolerability to mesalazine tablets in patients with ulcerative colitis -- results from a randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**20**(11-12):1353-63.

Rao 1987

Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulfasalazine. *Scand J Gastroenterol* 1987;**22**:332-6.

Sandberg 1985

Sandberg-Gertzen H, Jernerot G. A tolerance study of azodisal sodium (ADS), Dipentum in sulfasalazine (SASP) intolerant with ulcerative colitis (UC) [abstract]. *Gastroenterology* 1985;**88**:1568.

Schroeder 1986b

Schroeder KW, Tremain WJ. Oral 5-aminosalicylic (Asacol) for treatment of symptomatic chronic ulcerative colitis (CUC) [abstract]. *Gastroenterology* 1986;**90**:A1620.

Selby 1985

Selby WS, Barr GD, Ireland A, Mason CH, Jewell DP. Olsalazine in active ulcerative colitis. *Br Med J* 1985;**291**:1373-5.

Sinha 2003

*Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003;**349**(4):350-7.

Tursi 2004

*Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004;**10**(11):PI126-31.

Turunen 1987

Turunen U, Elomaa I, Anttila VJ, Seppala K. Mesalazine tolerance in patients with inflammatory bowel disease and precious intolerance or allergy to sulfasalazine or sulphonamides. *Scand J Gastroenterol* 1987;**22**:798-802.

Referencias adicionales

Azad Khan 1977

Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine. *Lancet* 1977;**2**(8044):892-5.

Baron 1962

Baron JH, Connell PM, Lennard-Jones JE, Avery Jones F. Sulfasalazine and salicylazosulfadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962;**1**:1094-6.

Chan 1983

Chan RP, Pope DJ, Gilbert AP, Sacra PJ, Baron JH, Lennard-Jones JE. Studies of two novel sulfasalazine analogs, ipsalazide and balsalazide. *Dig Dis Sci* 1983;**28**:609-15.

Das 1973

Das KM, Eastwood MA, McManus JPA, Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med* 1973;**289**:491-5.

Dew 1982

Dew MJ, Hughes PJ, Lee MG, Evans BK, Rhodes J. An oral preparation to release drugs in the human colon. *Br J Clin Pharmacol* 1982;**14**:405-8.

Greenfield 1993

Greenfield SM, PUNCHARD NA, Teare JP, Thompson RP. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;**7**:369-83.

Hardy 1987

Hardy JG, Healey JNC, Reynolds JR. Evaluation of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic acid tablet in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1987;**1**:273-80.

Hayllar 1991

Hayllar J, Bjarnason I. Sulphasalazine in ulcerative colitis: in memoriam?. *Gut* 1991;**32**:462-3.

Kane 2001

Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;**96**(10):2929-33.

Kane 2003

Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;**114**(1):39-43.

Kjaergaard 1989

Kjaergaard N, Ambrosius Christensen L, Lauritsen JG, Rasmussen N, Honore Hansen S. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1989;**24**:891-6.

Klotz 1980

Klotz U, Maier K, Fischer C, Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med* 1980;**303**:1499-502.

Kruis 1997

Kruis W, Schutz E, Fric P. Double-blind comparison of an oral Escherichia Coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;**11**:853-8.

Misiewicz 1965

Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Controlled trial of sulfasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965;**1**:185-8.

Myers 1987

Myers B, Evans DNW, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, Richens A, Richards D. Metabolism and urinary excretion of 5-aminosalicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut* 1987;**28**:196-200.

Nielsen 1982

Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance: a retrospective study of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;**17**:389-93.

Nielsen 1983

Nielsen OH, Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;**16**:738-40.

Peppercorn 1972

Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazo-sulfapyridine. *J Pharmacol Exp Therap* 1972;**181**:555-62.

Rasmussen 1982

Rasmussen SN, Bondesen S, Hvidberg EF, Hansen SH, Binder V, Halskou S, et al. 5-aminosalicylic acid in a slow-release preparation: bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology* 1982;**83**:1062-70.

Riley 1987

Riley SA, Lecarpentier J, Mini V, Goodman JJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulfasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: result of mesalazine substitution. *Gut* 1987;**28**:1008-12.

Schroeder 1972

Schroeder H, Campbell DES. Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. *Clin Pharmacol Therap* 1972;**13**:539-51.

Staerk Laursen 1990

Staerk Laursen L, Stokholm M, Bukhave K, Rask-Madsen J, Lauritsen K. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion. *Gut* 1990;**31**:1271-6.

Svartz 1942

Svartz N. Salazyopyrin, a new sulfanilamide preparation: A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparation. *Acta Medica Scandinavia* 1942;**110**:557-90.

Truelove 1955

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;**4947**:1041-8.

Truelove 1959

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959;**i**:387-94.

Van Hees 1980

Van Hees PAM, Bakker JH, Tongeren JHM. Effect of sulfapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulfasalazine. *Gut* 1980;**21**:632-5.

Willoughby 1982

Willoughby CP, Aronson JK, Agback H, Bodin NO, Truelove SC. Distribution and metabolism in healthy volunteers of disodium azodisalicylate, a potential therapeutic agent for ulcerative colitis. *Gut* 1982;**23**:1081-7.

Referencias de otras versiones de esta revisión

Sutherland 1993

Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1993;**118**:540-9.

Sutherland 1997

Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: A meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 1997;**3**:65-78.

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Andreoli 1987
Methods	Randomized, double-blind trial comparing 5-aminosalicylic acid and SASP. Allocation of drugs was performed using a table of random numbers.
Participants	Male and female patients, ages 19-63, with acute ulcerative colitis.
Interventions	1.5 g/d 5-ASA or 3 g/day SASP for 2 months.
Outcomes	Clinical endoscopic remission within 2 months of start of therapy was considered as a positive indication of remission induction.
Notes	Abstract
Allocation concealment	B
Study	Feurle 1989
Methods	Double-blinded, placebo-controlled, and centrally-randomized with stratification in blocks of 10 for each of the 12 centres. Clinical and laboratory examinations were performed at recruitment, after 2 weeks, and at the end of 4 weeks. Endoscopy and biopsy were performed on days 0 and 28. Clinical observations were made on days 0, 14, and 28.
Participants	Outpatients with mild to moderate ulcerative colitis recruited in West Germany between 1984 and 1986. Exclusions: severe colitis, receiving SASP, one of its analogues, metronidazole, or azathioprine, allergy to salicylates, carcinoma, cardiopulmonary, hepatic, renal or hematological disorders, chronic or rectal use of salicylates, colonic or anal infection, large bowel resection, pregnancy, any concomitant treatment for UC, uncertain diagnosis or doubtful cooperation.
Interventions	Olsalazine 2 g/day (4 doses of 2 gelatin capsules each) or 8 placebo capsules with identical appearance. Patients were advised to start with less than 8 pills and reach complete dosage by the third or fourth day and continue for 4 weeks. Compliance was verified by laboratory tests.
Outcomes	Endoscopic score was the mean of redness/hyperemia, contact bleeding, spontaneous bleeding and erosions each graded on a 3-point scale. Clinical status was based on number of stools, presence of blood in stool, stool consistency, and mucous in stool. The clinical score was considered improved when at least 3 of the 4 parameters increased. Occurrence of withdrawals and side effects were also tabulated.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Fleig 1988
Methods	Prospective, randomized, double-blind comparison of benzalazine (SAB) and SASP. Consecutive patients were randomized. Laboratory and clinical evaluations were performed once per week, in addition to patient diaries to record number and consistency of stools, and occurrence of rectal bleeding. Endoscopy was performed at entry and after 6 weeks to determine severity of inflammation and to obtain a biopsy which was evaluated on a 4-point scale.

Characteristics of included studies

Participants	Patients, ages 18-75, with histologically and endoscopically diagnosed ulcerative colitis for 16 months with an acute episode defined as the occurrence of diarrhea with at least 5 stools daily for at least 3 days. Endoscopic appearance was graded according to a 4-point scale. Exclusions: patients with severe disease (anemia w. Hem < 8 g/dl, fever > 38 C, tachycardia >100/min), renal failure, previous experience of side effect with SASP, corticosteroid medication within 2 weeks prior to study, pregnant women and patients unwilling to give informed consent.
Interventions	Equimolar, identical-appearing doses of either SASP (2 tablets, 3 times/day; 0.5 g per tablet) or SAB (2 tablets, 3 x/day; 0.36 g per tablet) for 6 weeks, except for the first week when dosage of either was 2 tablets, 4 times daily.
Outcomes	Efficacy was evaluated in terms of positive changes in major clinical (number and consistency of stools), sigmoidoscopic, and morphological (histologic grading of inflammation) criteria. Occurrence of side effects and withdrawals were also reported.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Good 1992
Methods	Multicenter, double-blind, randomized comparison of SASP and mesalamine. Each site was independently randomized in blocks of six. Clinical assessments were performed at entry, 4 weeks, and at 8 weeks.
Participants	Patients with endoscopically confirmed active ulcerative colitis.
Interventions	Mesalamine, 1 g/d, 2 g/d or 4 g/d or SASP, 4 g/d. Drugs were dispensed in blister packs according to a double-dummy technique.
Outcomes	Efficacy was rated according to positive changes in disease activity index and a physician's overall assessment.
Notes	Abstract
Allocation concealment	A
Study	Green 2002
Methods	Double-blind and randomized using a random number table.
Participants	Patients with acute relapse of ulcerative colitis and newly diagnosed patients.
Interventions	Sulfasalazine, 3 g daily, or balsalazide, 6.75 g daily, according to a double-dummy protocol for 12 weeks. Some patients were receiving concomitant oral or topical steroids.
Outcomes	Efficacy was graded according to clinical, sigmoidoscopic and histological criteria. Tolerance was also evaluated.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Hanauer 1993
Methods	Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-response trial conducted at 20 sites. In addition to daily patient diaries, clinical assessments and sigmoidoscopy were performed at weeks 1, 4, 8 or upon withdrawal.

Characteristics of included studies

Participants	Patients, over 18 years old, with mild to moderate active ulcerative colitis confirmed by clinical and colonoscopic evidence with a score of 5 or greater on a 15-point index, were selected from March 6, 1987 to August 4, 1988. Patients were stratified according to extent of disease. Therapies of steroids, SASP, or other mesalamine formulations were stopped at least 7 days before trial. Immunosuppressives were stopped at least 90-days before study. Exclusions: positive stool cultures, use of medications known to have therapeutic effect, mask symptoms, change absorption, or worsen disease, and pregnant or lactating women.
Interventions	Mesalamine 1, 2 or 4 g per day, or placebo, in 250 mg capsules in identical blister cards for 8 weeks. Loperamide (2 mg) was dispensed to patients when absolutely necessary for control of diarrhea.
Outcomes	Clinical improvement was assessed using the physician's assessment, assessment of treatment failure, sigmoidoscopic index, biopsy score, patients' perceptions, and trips to the toilet. Induction of remission was assessed by more stringent criteria for physician's assessment, sigmoidoscopic index and biopsy score.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Hanauer 1996
Methods	Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. Assessments were performed at entry, 6 and 12 weeks (or upon termination).
Participants	Patients from 24 centers with mild to moderately active ulcerative colitis. No anti-diarrheals were allowed.
Interventions	Olsalazine, 2 or 3 g per day, or placebo for 12 weeks. Full dosage was reached after 1 week.
Outcomes	End-points included induction of clinical remission (according to number of bowel movements and amount of blood in stool) and induction of endoscopic remission or endoscopic improvement (evaluated on a 5-pt. scale, where 0 or 1 indicated remission).
Notes	Abstract
Allocation concealment	A
Study	Hetzel 1986
Methods	Random, double-blinded allocation of placebo or ADS by number code. Patients were seen 1 week before trial, and weekly during treatment, and 6 weeks after completion of treatment.
Participants	Patients with mild-to-moderate exacerbation of ulcerative proctitis or left-sided colitis. None had evidence of a severe attack of colitis (ie. no fever, tachycardia, haemoglobin less than 10 g/l or ESR greater than 30 mm/h). Diagnosis confirmed by sigmoidoscopy, histology of rectal biopsies, radiological or colonoscopic appearance, and negative stool samples (for Salmonella, Shigella, campylobacter, Clostridium difficile). Patients known to be intolerant of SASP were included to determine whether their sensitivity extended to Olsalazine sodium (ADS). Exclusions: patients receiving oral corticosteroids, azothioprine or other immunosuppressive agents, or antibiotics within 4 weeks of trial (rectal corticosteroids or oral sulphasalazine were permitted up to 7 days before trial); patients with systemic disease, pregnant or potentially fertile women.
Interventions	Disodium azodisalicylate (ADS, Olsalazine sodium), 2 g/day (1 g b.i.d.; four gelatin capsules), or matching placebo with meals for 6 weeks.

Characteristics of included studies

Outcomes	Sigmoidoscopic appearances at weeks 0 and 6 were graded according to a four point scale (Grade 0- normal mucousa; grade 1- mild mucosal hyperemia; grade 2 -moderately severe proctitis with granularity of mucousa; grade 3- severe proctitis with spontaneous bleeding and/or ulceration and/or pus). Rectal biopsies (also at weeks 0 and 6) were assessed by a single experienced observer. Comparisons between samples were classified as 'much improved', 'improved', 'unchanged' or 'worse'.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Jiang 2004
Methods	Randomized, double-blind, double-dummy comparison of olsalazine and SASP. Allocation of drugs was performed using a table of random numbers. Clinical and laboratory examinations were performed at entry and after 1,2,4,6 and 8 weeks of treatment. Colonoscopy and biopsy were performed 3 days before treatment and within 3 days of completion.
Participants	Male and female patients (average age 32.6 years) with acute relapse of ulcerative colitis.
Interventions	Olsalazine 2 g/day or SASP 4 g/day for 8 weeks. Lopermide (1-2 pills/day) was given to patients unable to tolerate diarrhea but not for more than 10 days.
Outcomes	Outcomes included induction of complete remission (subsidence of clinical symptoms with a relatively normal mucous membrane on colonoscopy), induction of clinical remission (0-2 stools per day with no gross blood or red cells in stool), colonoscopic remission (evaluated on a 2 or 5-pt. scale) and histological remission (evaluated on a 5-pt. scale)
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Mansfield 2002
Methods	Randomized, multicentre, double-blind, parallel group study. Clinical and laboratory examinations were performed at recruitment, and weeks 2, 4 and 8
Participants	Adults with newly diagnosed or recently relapsed ulcerative colitis confirmed by sigmoidoscopy in conjunction with a negative stool culture. Exclusions: systemic upset indicating need for steroid treatment, patients who had been treated with oral or topical corticosteroids, azathioprine or any 5-ASA preparations in past 2 months, individuals with significant renal or hepatic disease, known intolerance to SASP or women who were or might become pregnant.
Interventions	Sulfasalazine, 3 g daily, or balsalazide, 6.75 g daily according to a double-dummy protocol for 8 weeks.
Outcomes	Remission was defined as a stool frequency of two or less per day without blood and with a sigmoidoscopic appearance of normal rectal mucosa or minimal erythema
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Munakata 1995
Methods	Multicenter, double-blind, double-dummy comparison of SASP and mesalazine. Randomisation was under the direction of a central controller. Clinical and endoscopic assessment was performed at entry, and after 2 and 4 weeks.

Characteristics of included studies

Participants	Patients, 16 years and older, with mild to moderately active ulcerative colitis were enrolled from July 1992 to March 1994. Exclusions: concomitant use of steroids or immunosuppressants, intolerance to SASP, renal or hepatic disease, or pregnant or lactating females.
Interventions	Controlled-release mesalazine, 1.5 g/d plus SASP-matched placebo OR active SASP, 3 g/d, with mesalazine-matched placebo, for 4 weeks.
Outcomes	Improvement was assessed in terms of changes in clinical status based on disease activity and severity of symptoms, compared to baseline findings. Improvement was also measured in terms of endoscopic findings.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Rachmilewitz 1989
Methods	Randomised, double-blind parallel group comparison of mesalazine vs. SASP. Drugs were centrally packaged and labelled. Patients were randomised in groups of 4 according to a predetermined list generated by a computer. Entry assessment involved physical exam, history, colonoscopy, and lab tests. In addition to patient diaries, assessments, including lab test, urine analysis, blood counts and liver/kidney function tests, were performed at bi-weekly follow-ups. Mandatory repeat colonoscopy was performed after week 8.
Participants	Out-patients, aged 18-70, at 46 centres in seven countries, with active mild to moderate ulcerative colitis. Exclusions: concomitant treatments for UC, hypersensitivity to salicylates or sulphonamides, pregnancy or lactation, peptic ulcer symptoms, disease confined to rectum, bacterial infection, toxic megacolon, colonic malignancy, abnormal lab values.
Interventions	Coated mesalazine (Mesasal), 1.5 g/d, or SASP 3 g/d for 8 weeks in a double-dummy manner. Compliance was monitored by pill counts.
Outcomes	Clinical/endoscopic remission was defined as a clinical/endoscopic activity index score ≤ 4 . Improvement was also assessed in terms of changes in frequency and consistency of stools, and blood in stools. The incidence of adverse effects was also tabulated.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Rao 1989
Methods	Randomised, double-blind, double-dummy, multicenter comparison of olsalazine and SASP. At entry and at 4 weeks, patients were assessed clinically, by sigmoidoscopy, rectal biopsy, blood tests, stool samples and urine analysis. As well, patients kept stool diary records.
Participants	Out-patients with a first attack of mild to moderately severe ulcerative colitis, confirmed by sigmoidoscopic and histologic evidence and negative stool cultures. Exclusions: severe colitis, systemic illness requiring corticosteroid treatment, hepatic or renal dysfunction.
Interventions	Olsalazine, 2 g/day, or enteric-coated SASP, 3 g/day, provided in sealed blister packs, administered 4 x per day. Full dosage was reached after 7 days and continued for 4 weeks. Double-dummy technique required each patient to take a physically indistinguishable dummy containing mainly potato starch. Compliance was confirmed by pill counts.

Characteristics of included studies

Outcomes	Changes in daily stool frequency and consistency, sigmoidoscopic and histological appearance, and clinical assessments were defined as 'improved' (an increase by at least one point), 'unchanged' or 'worsened'. Remission was defined as the lack of blood in stool, no more than 2 bowel movements per day, and no systemic disturbance. Overall improvement was defined as a positive change in at least two of the above criteria.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Rijk 1991
Methods	Prospective, double-blinded, multi-center trial comparing olsalazine and sulfasalazine. Patients were centrally randomized.
Participants	Patients with active ulcerative colitis.
Interventions	6 g/d SASP or 3 g/d olsalazine in externally-indistinguishable capsules, for 6 weeks.
Outcomes	Remission was assessed on the basis of clinical and endoscopic criteria. Withdrawals and occurrence of adverse side-effects were also measured.
Notes	Abstract
Allocation concealment	A
Study	Riley 1988
Methods	Randomised, double-blind, double-dummy comparison of mesalamine and SASP. Meds were centrally prepackaged and randomly distributed to each centre. History, physical, blood counts, urine samples, sigmoidoscopy and biopsy were performed upon entry. In addition to daily diaries, patients were assessed at 2 and 4 weeks and any other time they wished. At 4 weeks, clinical assessment, biopsy and sigmoidoscopy were repeated.
Participants	Adult out-patients with mild to moderate ulcerative colitis relapse or first attack, recruited from 3 hospitals in close geographical proximity. All were passing blood at least once per day and all had hemorrhagic rectal mucosa. Exclusions: patients with systemic upset, those who had received oral or rectal steroids within 2 weeks of trial entry, those on other drugs known to effect colitis, those with significant hepatic or renal disease, or those with history of salicylate allergy. All had negative stool cultures.
Interventions	SASP 2 g/day, delayed-release mesalazine (Asacol), 800 mg/day, or Asacol, 2.4 g/day. Each patient received 3 sets of tablets (two placebo and one active) as per a double-dummy method.
Outcomes	Stool frequency, rectal bleeding, sigmoidoscopic, and histologic measures were used for comparison of groups. Withdrawals and adverse side-effects were also measured.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Robinson 1988
Methods	Double-blinded, randomized, single-center trial. Patient evaluations were performed at days 14 and 28 for clinical and laboratory parameters.
Participants	Patients with acute attacks of mild to moderate ulcerative colitis. No concomitant medications for UC were allowed.
Interventions	Olsalazine, 3 g/day, or placebo, for 28 days.

Characteristics of included studies

Outcomes	Efficacy was based on evaluations of diarrhea, rectal bleeding, mucorrhea, sigmoidoscopic score, nausea, adominal tenderness, stool consistency, and global disease severity rating as compared to baseline status.
Notes	Abstract
Allocation concealment	A
Study	Schroeder 1987
Methods	Placebo-controlled, double-blinded, and randomized according to a sequence used by the dispensing pharmacist. Patient population was stratified into four strata: 1- previous treatment, left-sided disease; 2- previous treatment, universal disease; 3- no previous treatment, left-sided disease; 4- no previous treatment, universal disease. Evaluation occurred at 3 weeks and 6 weeks.
Participants	Patients, ages 15 to 70, with mild to moderate ulcerative colitis seen at the Mayo Clinic (Rochester, Minn.) from September 1, 1984 to February 28, 1986. UC was defined by symptomatic, radiographic, endoscopic criteria. Colonic involvement was determined by flexible proctosigmoidoscopy with double-contrast x-ray films of colon or complete colonoscopy, or both. Newly or previously diagnosed cases were included. Patients receiving corticosteroids or SASP were required to stop such therapy at least 1 week prior to start of study. Exclusions: patients with renal or hepatic dysfunction and pregnant women. Pre-entry evaluations included history, physical, blood count, chemistry screening, urinalysis, stool sample (had to be negative for ova, parasites, enteric pathogens).
Interventions	Asacol tablets (400 mg of 5-ASA, coated with pH-sensitive polymer Eudragit-S which dissolves at pH 7 or higher) or matching placebo (500 mg microcellulose with identical pH-sensitive coating) 4.8 g/day or 1.6 g/day (latter dose only used in stratum 1), 12 tablets daily for 6 weeks. No pill count, but patients were asked about compliance.
Outcomes	Clinical response, described as 'complete', 'partial', or 'no response', was determined on the basis of stool frequency, amount of rectal bleeding, and physician's global assessment (which included sigmoidoscopic appearance) on 4-point scales, compared to baseline data. 'Complete response' indicated resolution of all symptoms. Occurences of adverse reactions were also tabulated.
Notes	Early termination of treatment for any reason was deemed to constitute treatment failure.
Allocation concealment	A
Study	Sninsky 1991
Methods	Multicenter, double-blind, placebo-controlled, computer-randomized trial involving 5 university-based medical centres, one inflammatory bowel disease center, and 3 private practice sites. Patients were not stratified according to clinical characteristics. Initial patient evaluation and follow-up exams consisted of lab tests, flexible proctosigmoidoscopy and radiographic films or colonoscopy at entry, followed by sigmoidoscopy at 3 and 6 weeks.

Characteristics of included studies

Participants	Patients, ages 18 to 75 years, with mildly to moderately active ulcerative colitis were enrolled from November 1988 to June 1989. Diagnosis by symptomatic, radiographic, and endoscopic criteria had to have been confirmed by colonoscopy, proctosigmoidoscopy or barium enema within 24 months of start of study. Cases of both newly and previously diagnosed disease showing continued active signs, despite SASP therapy were included. Steroid therapy had to be stopped at least one month before start of study; SASP and topical rectal therapies were discontinued at least 1 week before start. Concomitant use of corticosteroids, aspirin, NSAIDs, metronidazole, 6-mercaptopurine, azathioprine, cyclosporine, or other investigational drugs was not permitted. Exclusions: patients with history of renal or hepatic dysfunction, allergy or intolerance of aspirin or salicylates, or positive stool sample for ova and parasites.
Interventions	1.6 g/d or 2.4 g/d oral mesalamine (Asacol) in 400 mg tablets coated with pH-sensitive polymer (Eudragit-S) or matching placebo tablets containing microcellulose. Compliance was checked by pill count at each visit and by review of patient diaries.
Outcomes	Clinical grading was based on stool frequency, rectal bleeding, sigmoidoscopic findings, and patient's functional assessment, each on 4-point scale, which together gave the 'physician's global assessment', also on a 4-point scale. The change in this clinical grade was indicated by classifying each patient as being 'in remission', 'improved', 'maintained', or 'worsened'. Withdrawals and adverse side effects were also reported.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Sutherland 1990
Methods	Double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel trial with random allocation of placebo or drug. Patients were initially screened with a baseline history, physical exam, and flexible sigmoidoscopy or colonoscopy in order to calculate the activity index (see 'Participants'). Follow-up was assessed by telephone contact at end of week 1, 2, 4 and 5 and by clinical exam at the ends of weeks 3 and 6. Each clinic visit included flexible sigmoidoscopy and a physician's global assessment.
Participants	Male and non-pregnant female patients, at least 18 years of age, with ulcerative colitis of variable extent, from five American and two Canadian centres and all enrolled between July 1985 and September 1986. Ulceration had to extend at least 20 cm proximal to the anus. Patients had to have a minimum score of 4 measured by Disease Activity Index (four subgroups for each of bowel frequency, presence of blood, sigmoidoscopic appearance, and physician's assessment of severity for a maximum score of 12). Exclusions: patients with Crohn's disease, infectious colitis, salicylate allergy, or clinically significant hepatic, renal or cardiovascular disease. Stool cultures were performed to rule out the presence of enteric pathogens.
Interventions	Random allocation of Rowasa (250 mg tablets) taken as four tablets, four times per day, for a total of either 4 g/day or 2 g/day, and an identical-appearing placebo for 6 weeks. Compliance was measured by pill counts.
Outcomes	Efficacy was assessed by changes in the disease activity index and physician's global assessment. The change in physician's global assessment was described as 'much or somewhat improved', 'unchanged', or 'somewhat worse or much worse'. The change in the disease activity index score was evaluated in terms of end of study score minus 'baseline'.
Notes	
Allocation concealment	A

Characteristics of included studies

Study	Willoughby 1988
Methods	Randomized, double-dummy, multicenter comparison of SASP and olsalazine. Randomization was restricted in blocks of four to ensure approximately equal numbers of patients allocated to each form of treatment. In addition to diary cards, patients were clinically assessed upon entry, after 2 weeks, and after 5 weeks. Biopsy, sigmoidoscopy, and lab tests were performed at entry and after week 5.
Participants	Out-patients with mild to moderately active ulcerative colitis, either first attack or relapse. Exclusions: patients who had received systemic corticosteroids, azathioprine, or metronidazole during previous month, or topical corticosteroids during previous 2 weeks, history of SASP or salicylate intolerance, or coexistent medical disorders.
Interventions	Oral sulphasalazine, 3 g/day, or oral olsalazine, 3 g/day, each in divided doses. Dose escalation schedule was used for first week of treatment after which full-dose therapy continued for further 4 weeks. Tablets were counted to monitor compliance.
Outcomes	Clinical response was evaluated in terms of changes in stool frequency and loss of blood and mucus from stools. Sigmoidoscopic and histological assessments were considered to have improved if score on a standard scale increased by at least 1 point (Grayson, Carpenter, Dick, & Petrie 1964, as cited in Willoughby 1988). Withdrawals and adverse effects were also tabulated.
Notes	
Allocation concealment	A
Study	Zinberg 1990
Methods	Double-blind, placebo-controlled trial. Randomization was on an alternate basis between drug and placebo and allocated by pharmaceutical manufacturer. At initial patient interview, history and physical exam were performed including baseline laboratory studies. Urine analysis for enteric pathogens was also performed. Evaluations were performed at the end of the 2nd and 4th weeks. Endoscopic evaluation was performed at entry and after 4 weeks.
Participants	Male and female patients, 18 to 75 years of age, with mild to moderate ulcerative colitis - visible blood in the stool and disease involvement of 15 cm or more above the anal verge as defined by flexible sigmoidoscopy or colonoscopy. The exacerbation could be a first instance or relapse of established disease. At least 3 days prior to participation, SASP, antidiarrheal agents, antispasmodics, and anticholinergics were discontinued. Oral or rectal steroids were not permitted within 1 week of study entry and other immunosuppressants were not permitted within 1 month of study. Concomitant medications not permitted during the study included NSAIDs, salicylates, digitalis derivatives, tranquilizers, and anti-depressants. Other exclusions: patients with history of allergy to salicylates, history of colorectal cancer, severe cardiac, renal, pulmonary, or hematologic disorders.
Interventions	Olsalazine (Pharmacia) in opaque gelatin capsules, each of 250 mg or indistinguishable placebo capsules in identical containers, 12 capsules/day (3 with each meal and 3 at bedtime) for 28 days. Compliance was assessed by interview as well as by pill count.
Outcomes	Clinical evaluation included patient recordings of number of daily bowel movements, stool consistency, presence of blood and mucus, urgency, and incontinence. Endoscopic evaluation assessed the severity of ulceration, friability, erythema, and exudate, each on a 3-point scale. The sum of these three scores gave a total endoscopic score. Improvement was assessed in terms of the changes in both clinical and endoscopic evaluations.

Characteristics of included studies

Notes	
Allocation concealment	A

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Ahluwalia 1992	Not a placebo- or SASP-controlled trial.
Barbara 1987	Open study.
Bresci 1990	Not a double-blinded trial.
Donald 1985	Open study.
Ewe 1988	Crossover study.
Faber 1993	Open study.
Ferry 1993	Pediatric trial.
Forbes 2005	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA (Ipcol) versus oral 5-ASA (Asacol).
Garretto 1983	Open study.
Gionchetti 2005	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Topical administration. Corticosteroid enema (beclomethasone dipropionate) versus 5-ASA enema (mesalamine).
Green 1998	Not a placebo- or SASP-controlled trial.
Guslandi 2002	Not a placebo- or SASP-controlled trial. 5-ASA enema (mesalamine) combined oral 5-ASA versus 5-ASA enema (mesalamine) combined with transdermal nicotine.
Habal 1988	Open study.
Ireland 1987	Open study.
Kruis 1998	Not a placebo- or SASP-controlled trial
Kruis 2003	Not a placebo- or SASP-controlled trial, dose ranging (mesalamine).
Lauritsen 1986	Open study.
Levine 1997	Not a placebo- or SASP-controlled trial
Levine 2002	Not a placebo- or SASP-controlled trial, dose ranging. Oral 5-ASA (balsalazide 6.75 g/day) versus oral 5-ASA (balsalazide 2.25 g/day) versus oral 5-ASA (mesalamine 2.4 g/day).
Mahmood 2005	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA combined with trefoil factor 3 enema versus oral 5-ASA combined with placebo enema.
Marakhouski 2005	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Dose-ranging, oral 5-ASA (mesalazine tablets) versus oral 5-ASA (mesalazine micropellets).
Marteau 2005	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA combined with 5-ASA enema versus oral 5-ASA.
Meyers 1988	Duration less than 4 weeks.
Miglioli 1990	Not a placebo- or SASP-controlled trial, dose ranging.
Mulder 1988	Open label study.
Paoluzi 2002	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Trial looks at 4 weeks of combined oral and topical 5-ASA (mesalazine) versus 8 weeks of combined oral and topical 5-ASA (mesalazine).

Characteristics of excluded studies

Prantera 2005	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA MMx combined with placebo enema versus placebo tablets combined with 5-ASA enema.
Pruitt 1991	Single-centre report abstracted from a larger multicenter trial.
Pruitt 2002	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA (balsalazide) versus oral 5-ASA (mesalamine).
Raedler 2004	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA (mesalazine tablets) versus oral 5-ASA (mesalazine micropellets).
Rao 1987	Open study.
Sandberg 1985	Open study.
Schroeder 1986b	Open study.
Selby 1985	Duration less than 4 weeks.
Sinha 2003	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA (mesalamine) combined with epidermal growth factor enema versus oral 5-ASA combined with placebo enema.
Tursi 2004	Not a placebo- or SASP-controlled trial. Oral 5-ASA (balsalazide) combined with probiotic versus oral 5-ASA (balsalazide) or oral 5-ASA (mesalazine)
Turunen 1987	Open study.

CARÁTULA

Titulo	Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa
Autor(es)	Sutherland L, MacDonald JK
Contribución de los autores	El autor no facilitó la información
Número de protocolo publicado inicialmente	La información no está disponible
Número de revisión publicada inicialmente	1997/4
Fecha de la modificación más reciente"	La información no está disponible
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	13 febrero 2006
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información

Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	29 setiembre 2005
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Lloyd Sutherland A902-500 Eau Claire Ave SW Calgary T2P 3R8 Alberta CANADA Teléfono: +1 403 237 7830 E-mail: lsutherl@ucalgary.ca Facsimile: +1 403 266 3618
Número de la Cochrane Library	CD000543-ES
Grupo editorial	Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Group
Código del grupo editorial	HM-IBD

RESUMEN DEL METANÁLISIS

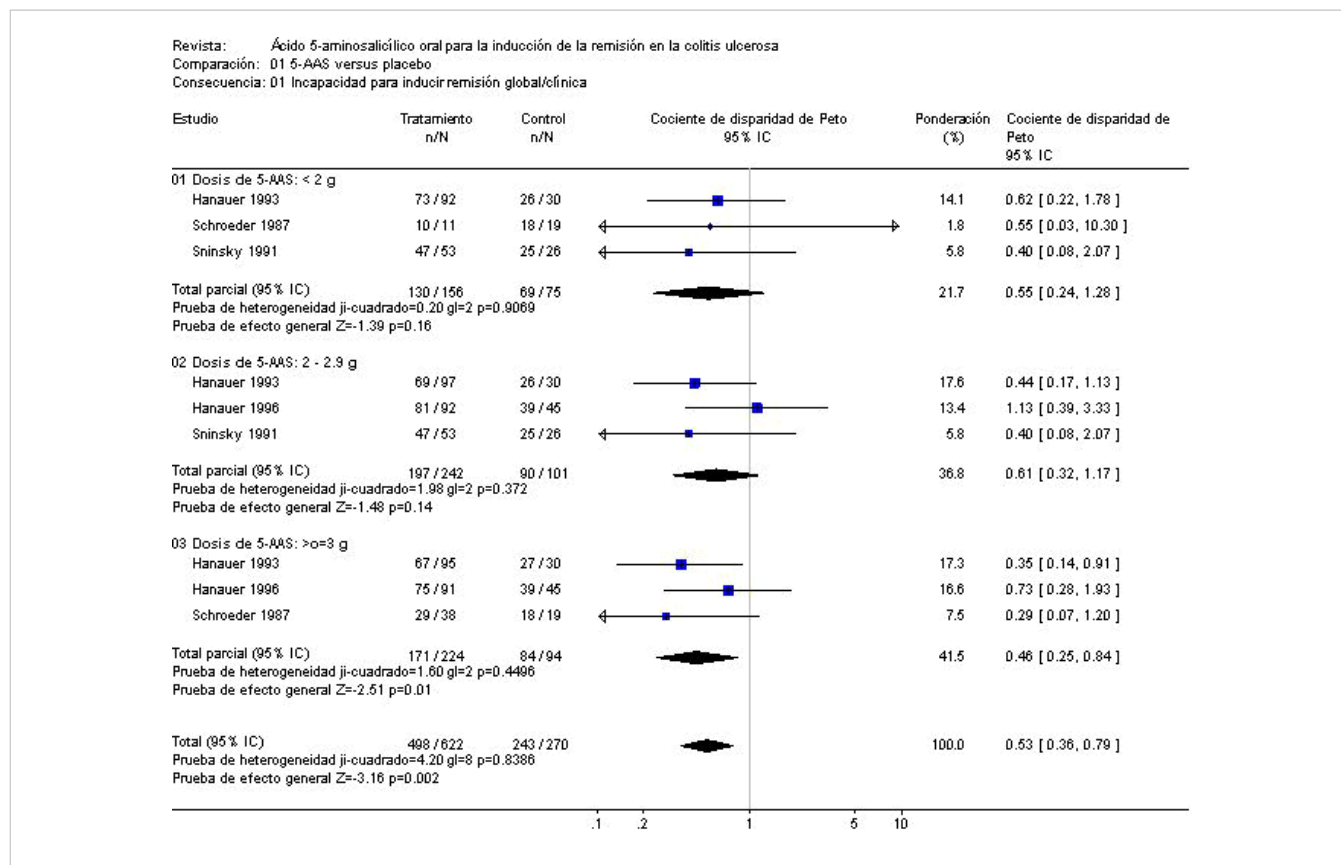
01 5-AAS versus placebo				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Incapacidad para inducir remisión global/clínica	9	892	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.53 [0.36, 0.79]
02 Incapacidad para inducir remisión o mejoría global/clínica	13	1003	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.40 [0.30, 0.53]
03 Incapacidad para inducir remisión endoscópica	5	647	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.67 [0.47, 0.95]
04 Incapacidad para inducir la remisión o mejoría endoscópica	5	416	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.48 [0.32, 0.73]
05 Manifestación de cualquier efecto secundario adverso	4	222	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	1.06 [0.58, 1.96]
06 Retiro de los estudios debido a efectos adversos secundarios	13	1140	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	1.34 [0.79, 2.26]
07 Exclusiones y retiros después del ingreso	15	1276	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.59 [0.45, 0.77]
02 5-AAS versus sulfasalazina				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Incapacidad para inducir remisión global/clínica	8	496	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.77 [0.53, 1.11]

02 5-AAS versus sulfasalazina				
02 Incapacidad para inducir remisión o mejoría global/clínica	11	687	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.83 [0.60, 1.13]
03 Incapacidad para inducir remisión endoscópica			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
04 Incapacidad para inducir la remisión o mejoría endoscópica	7	362	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.66 [0.42, 1.04]
05 Manifestación de cualquier efecto secundario adverso	7	573	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.38 [0.25, 0.57]
06 Retiro del estudio debido a efectos adversos:	8	525	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.34 [0.19, 0.63]
07 Exclusiones y retiros después del ingreso	11	701	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.69 [0.47, 0.99]

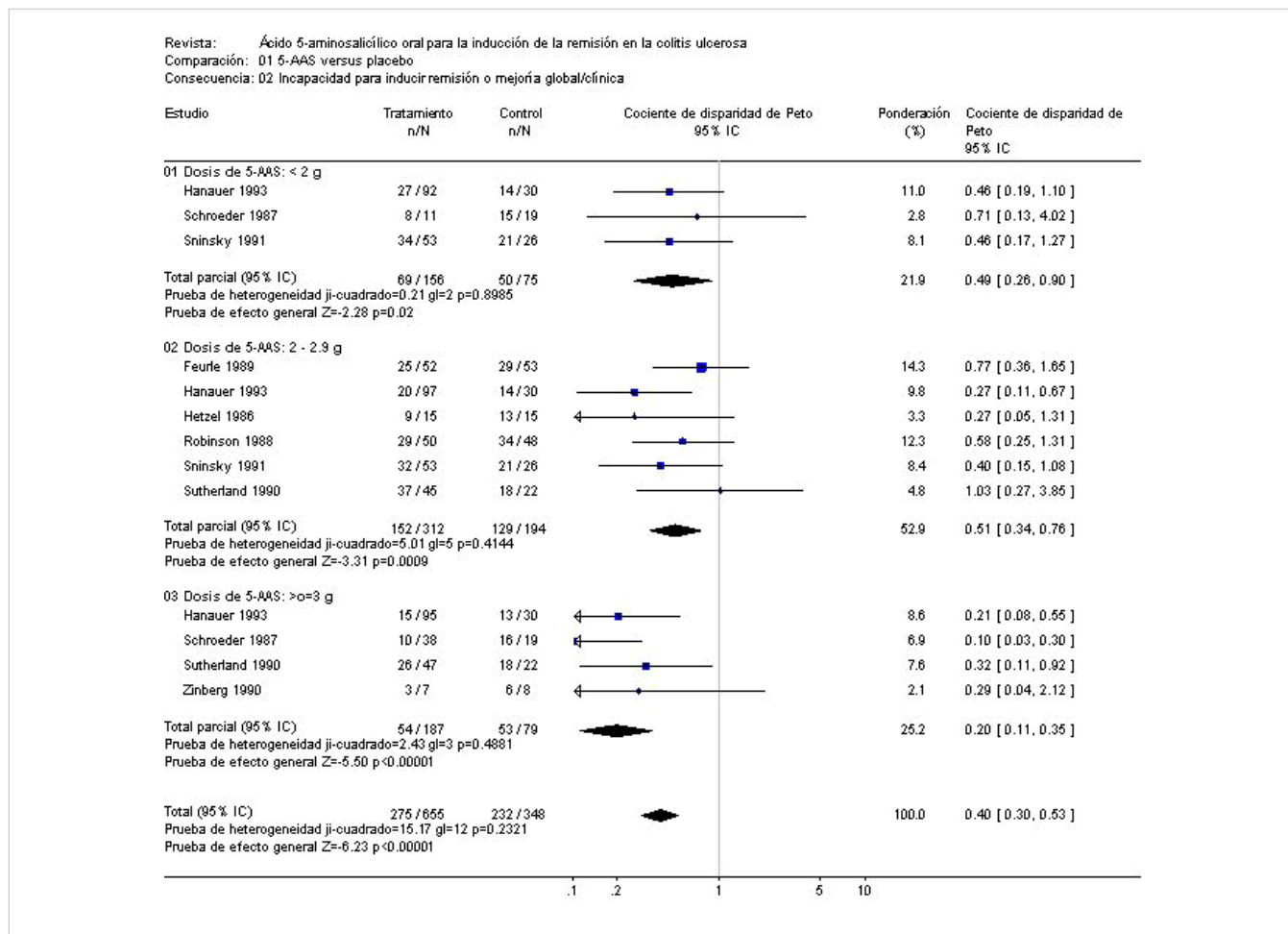
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 5-AAS versus placebo

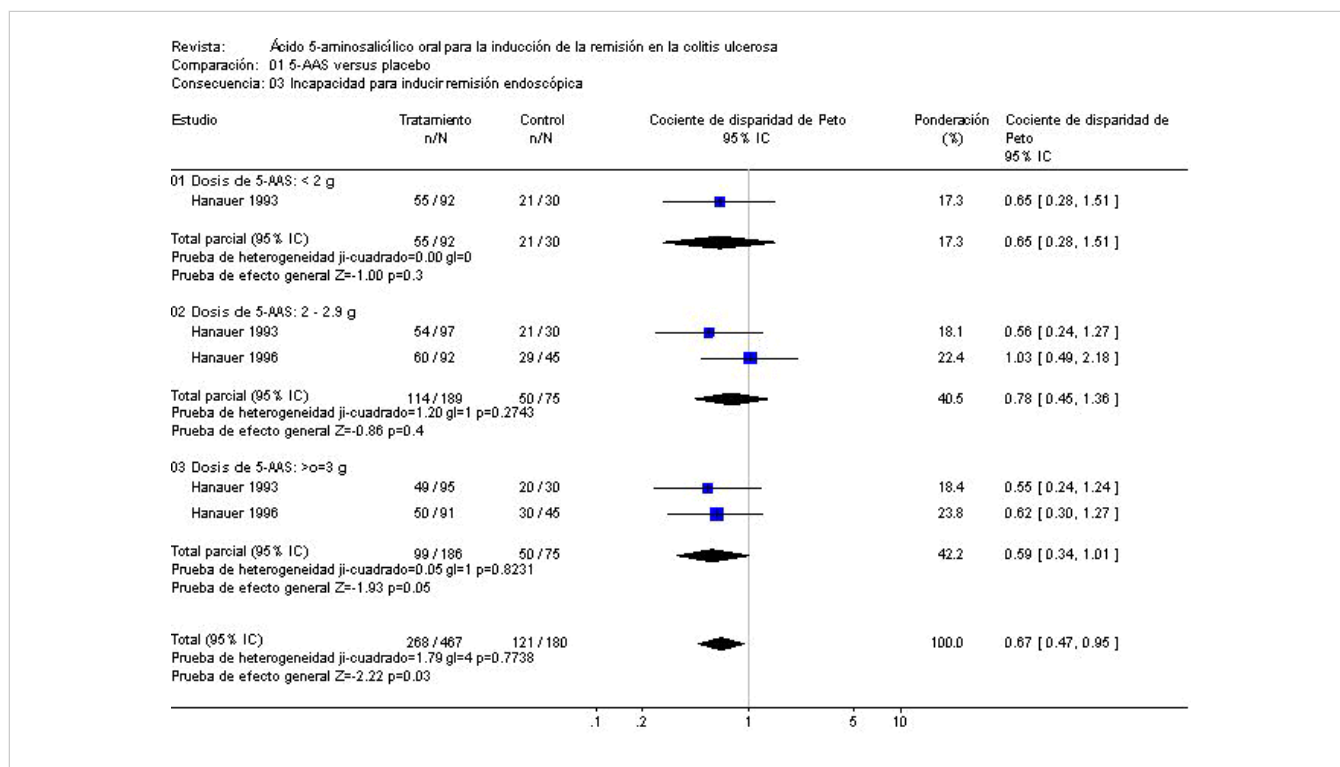
01.01 Incapacidad para inducir remisión global/clínica



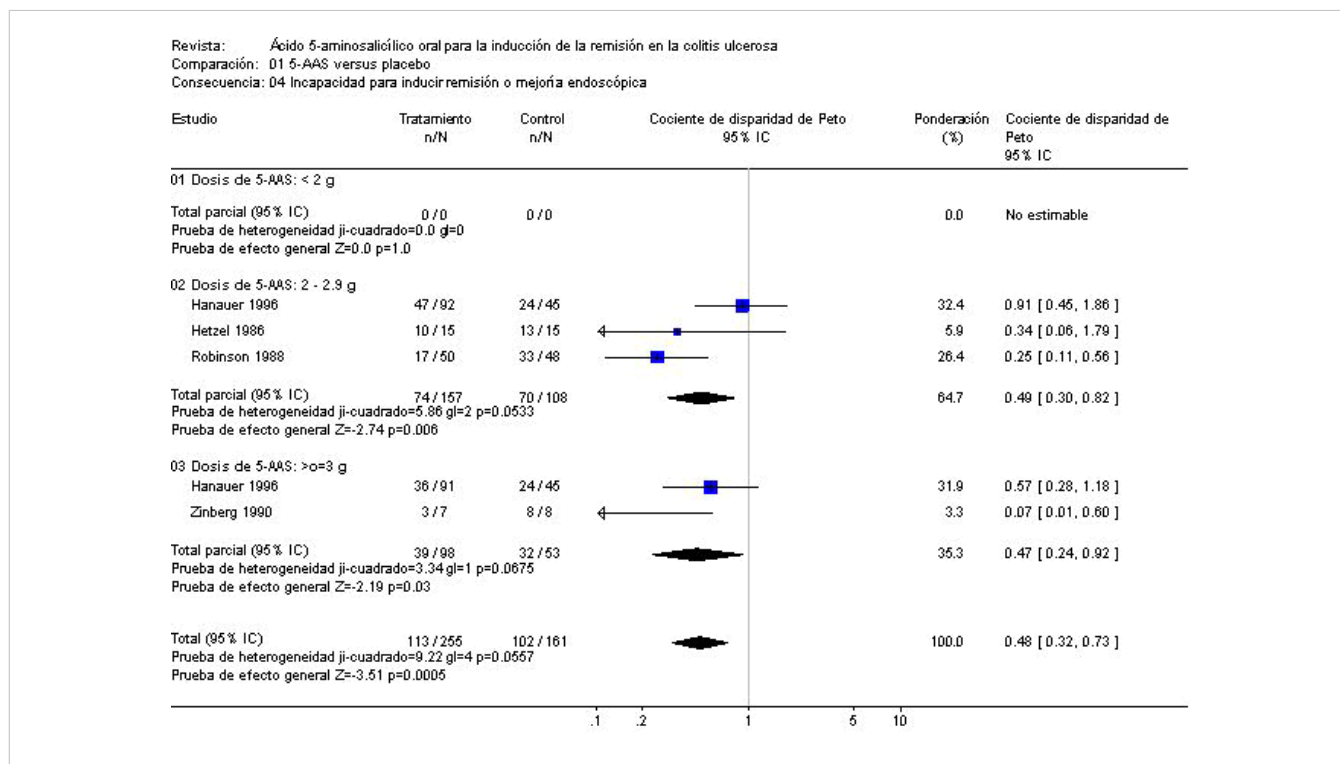
01.02 Incapacidad para inducir remisión o mejoría global/clínica



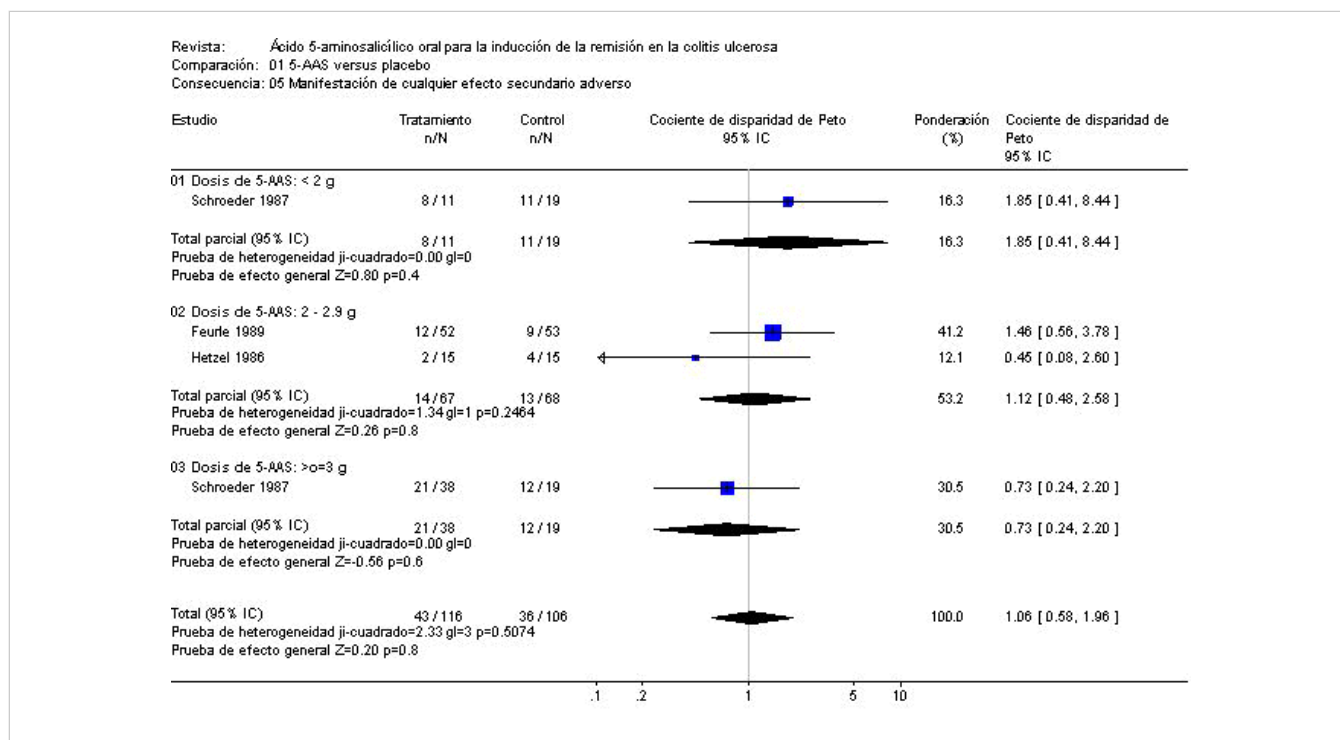
01.03 Incapacidad para inducir remisión endoscópica



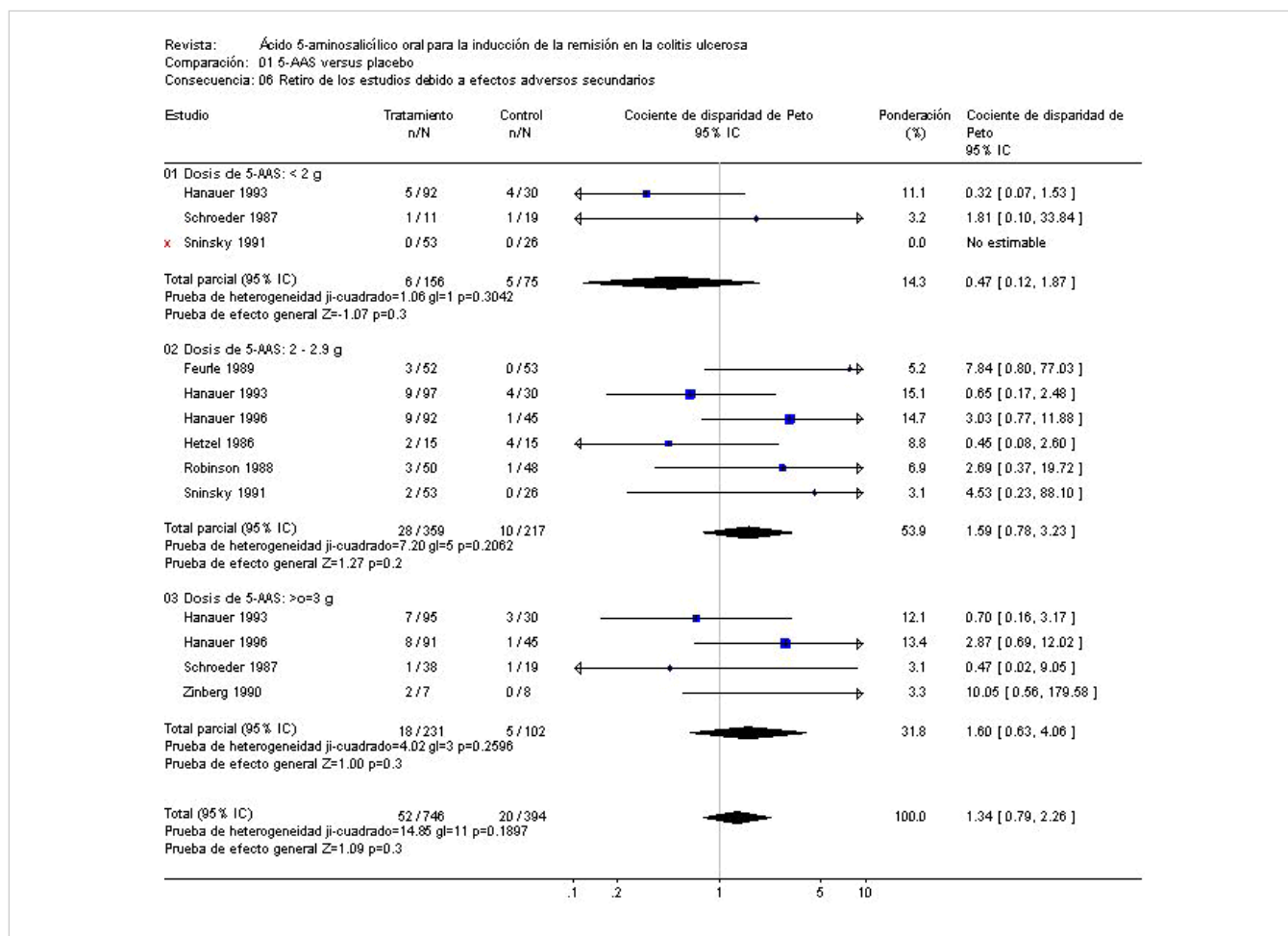
01.04 Incapacidad para inducir la remisión o mejoría endoscópica



01.05 Manifestación de cualquier efecto secundario adverso



01.06 Retiro de los estudios debido a efectos adversos secundarios



01.07 Exclusiones y retiros después del ingreso

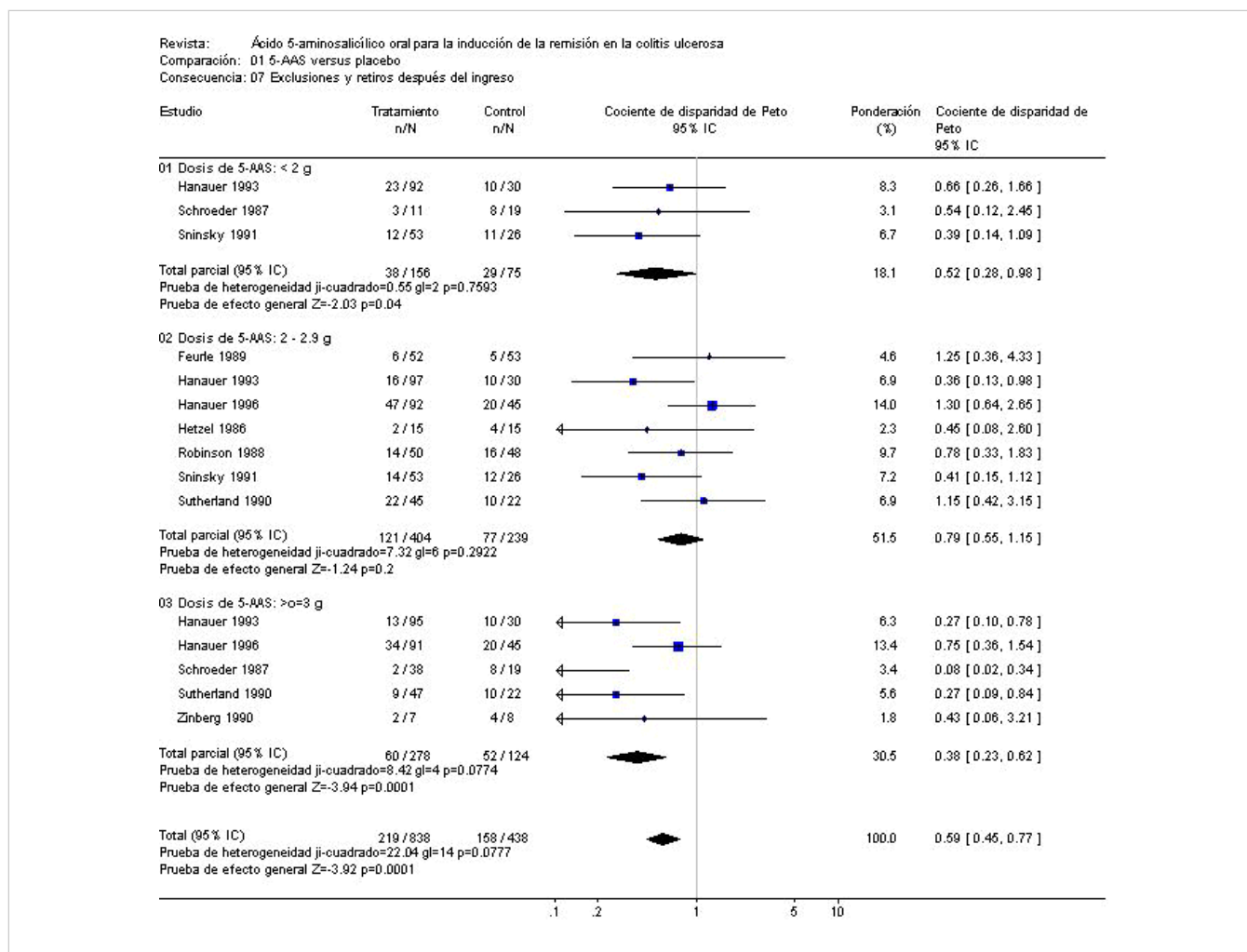
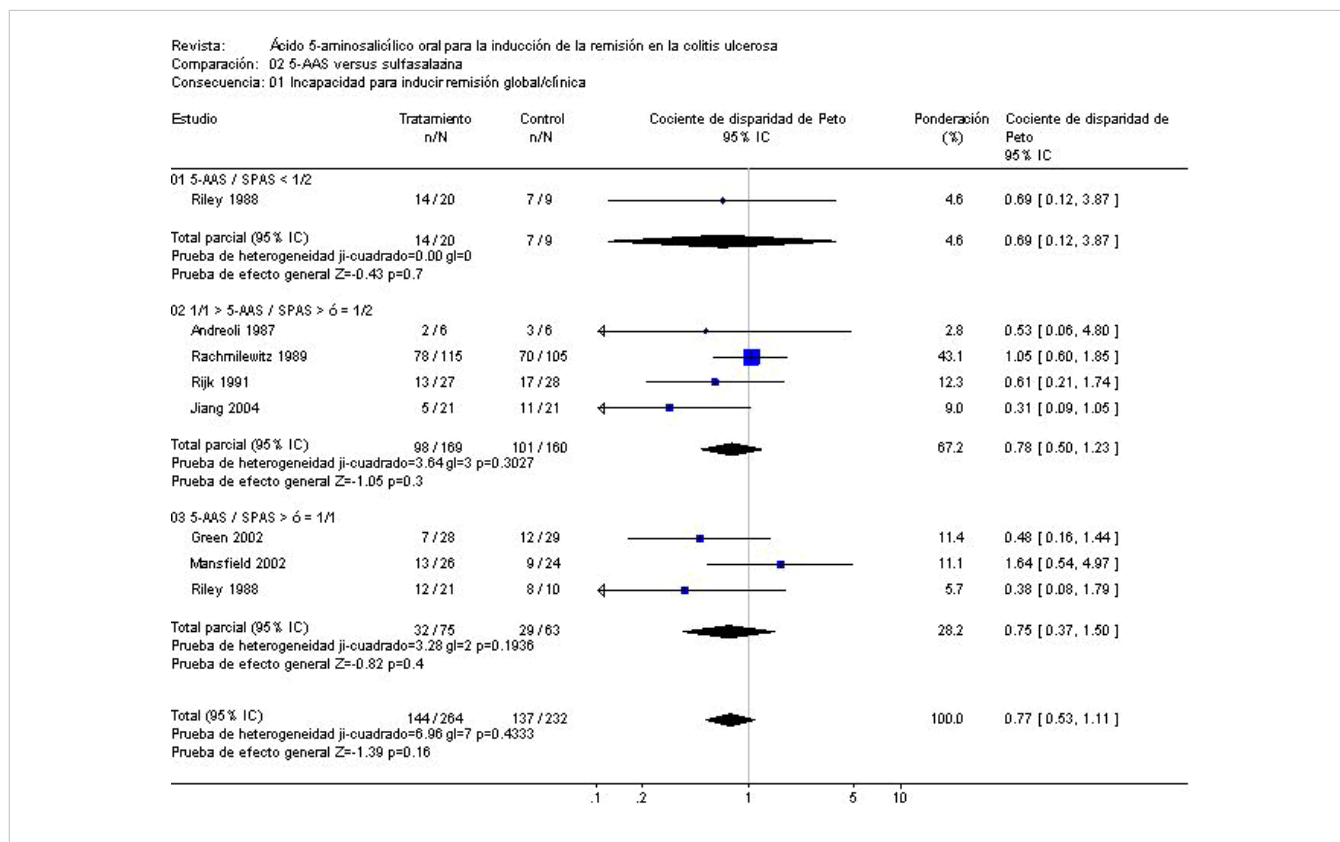
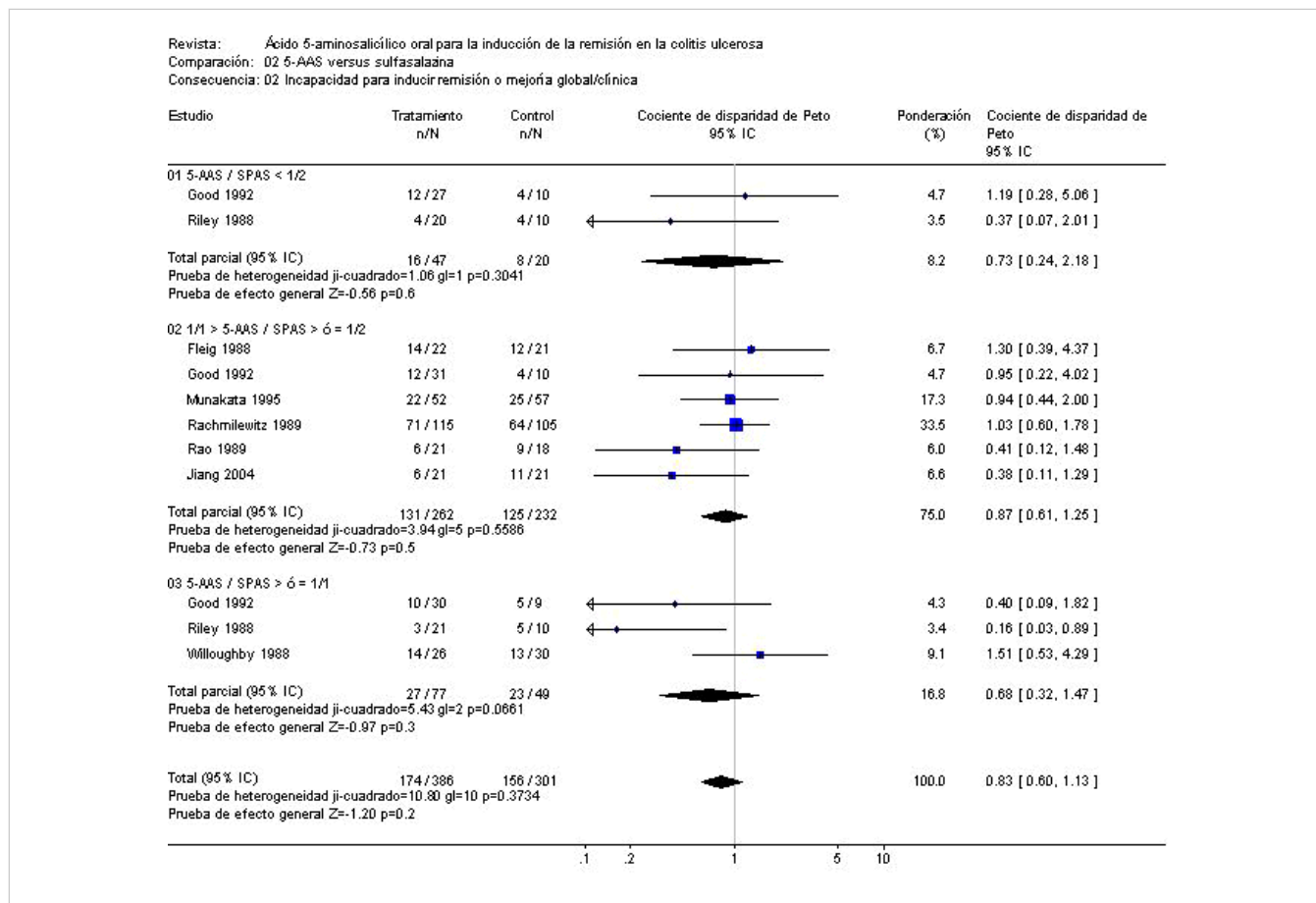


Fig. 02 5-AAS versus sulfasalazina

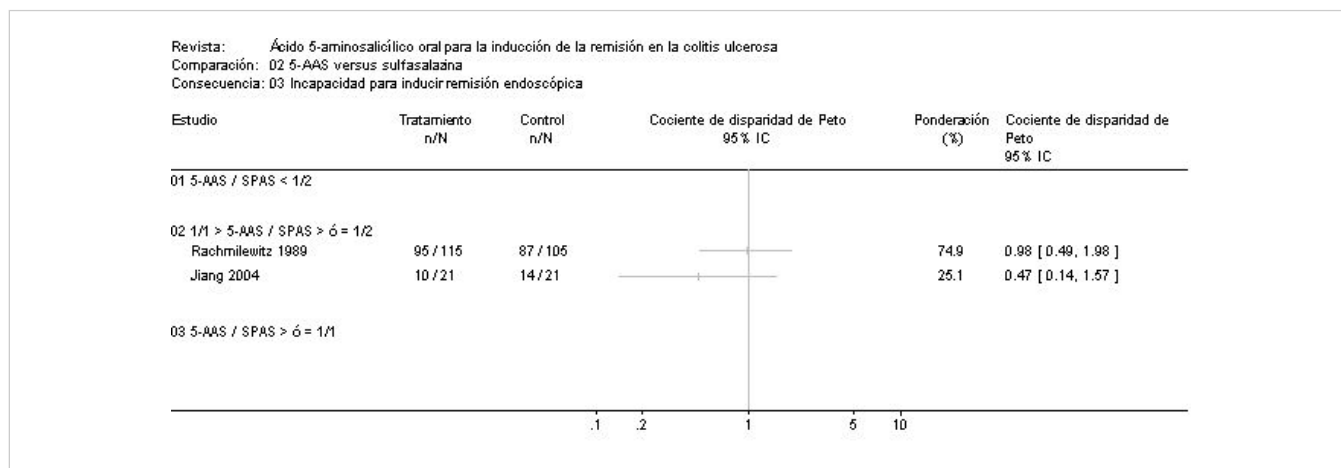
02.01 Incapacidad para inducir remisión global/clínica



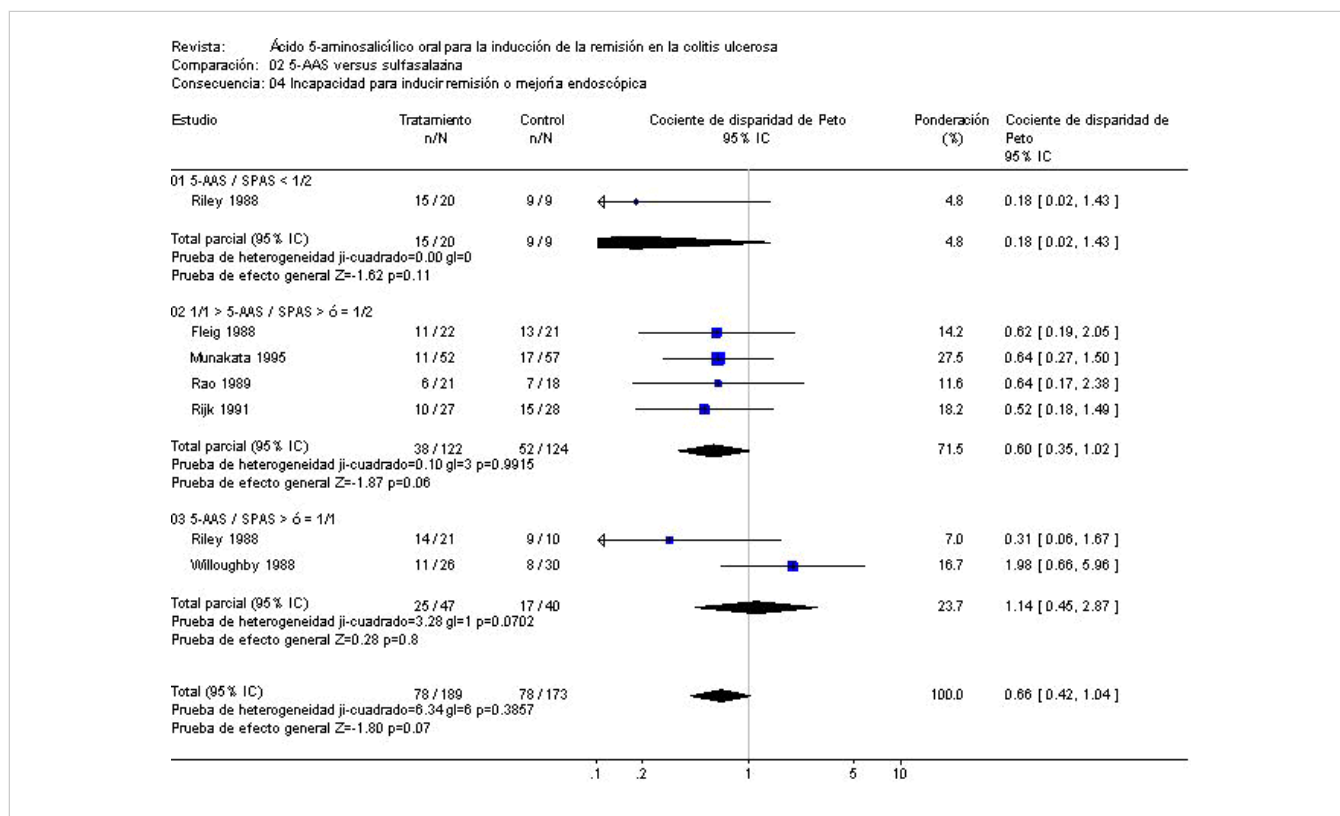
02.02 Incapacidad para inducir remisión o mejoría global/clínica



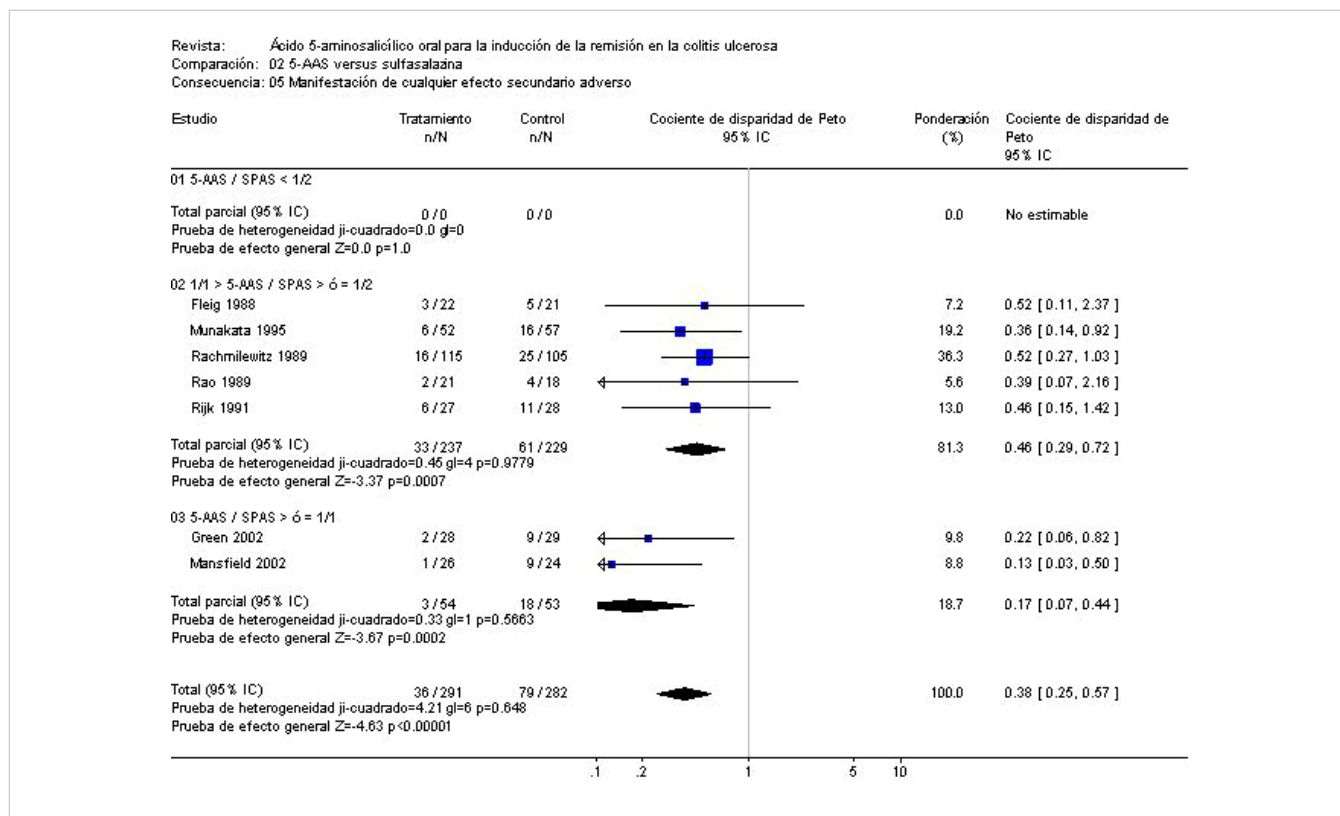
02.03 Incapacidad para inducir remisión endoscópica



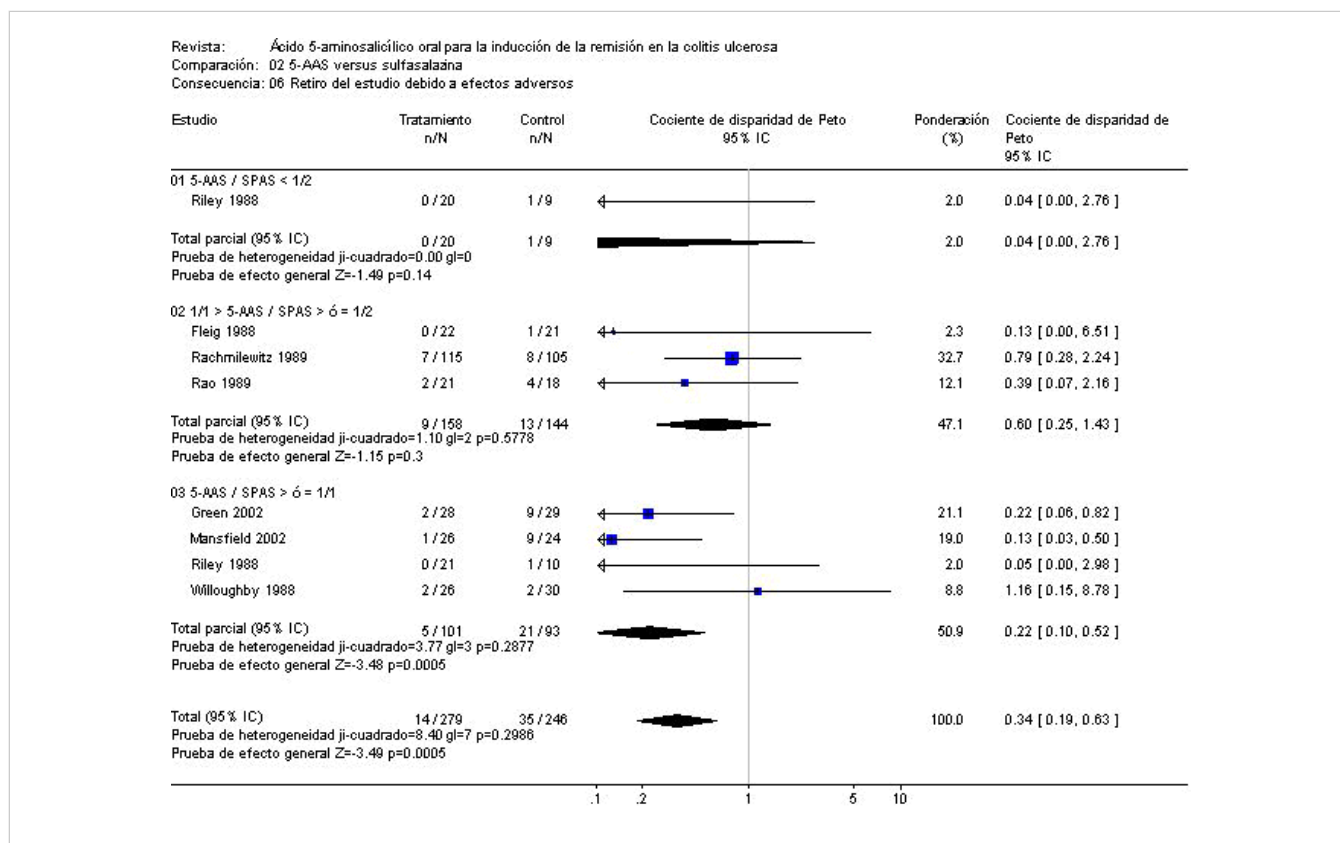
02.04 Incapacidad para inducir la remisión o mejoría endoscópica



02.05 Manifestación de cualquier efecto secundario adverso



02.06 Retiro del estudio debido a efectos adversos:



02.07 Exclusiones y retiros después del ingreso

