



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia de la vida real con el uso de mesalazina MMX en pacientes mexicanos con CUCI en dos centros de tercer nivel

J.K. Yamamoto-Furusho^{a,b,*} y N.N. Parra-Holguín^a

^a Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Servicio de Gastroenterología y Obesidad, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

Recibido el 7 de septiembre de 2020; aceptado el 28 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

Mesalazina;
Colitis ulcerosa
crónica idiopática;
Tratamiento;
México;
Multimatrix

Resumen

Introducción y objetivos: Los 5-aminosalicilatos, principalmente la mesalazina, es la primera opción de tratamiento para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) con actividad de leve a moderada. Con la nueva formulación de mesalazina multimatrix (MMX) se observan altas tasas de inducción y mantenimiento de la remisión clínica, principalmente en pacientes con enfermedad distal. Nuestro objetivo es describir la experiencia de la vida real en pacientes con CUCI y mesalazina MMX en dos hospitales de tercer nivel.

Material y métodos: Es un estudio de cohorte retrospectivo donde participaron un total de 142 pacientes con diagnóstico confirmado de CUCI los cuales se analizaron en tres grupos de estudio: 1) Mesalazina MMX vía oral en monoterapia para inducción a la remisión. 2) Mesalazina MMX vía oral en monoterapia para mantenimiento de la remisión y grupo. 3) Inducción a la remisión con mesalazina MMX vía oral y terapia tópica.

Resultados: En el grupo 1 se presentó una frecuencia de inducción a la remisión clínica del 80.3% con 74.2% de remisión bioquímica. En el grupo 2 se mantuvo la remisión clínica y bioquímica en el 100%. En el grupo 3 la frecuencia de inducción a la remisión clínica fue del 88.6% y 85.7% de remisión bioquímica, con un 87.3% de suspensión de terapia tópica al final del seguimiento. No se documentó ningún efecto adverso.

Conclusiones: Se presentaron altos porcentajes de remisión clínica y bioquímica en ambos grupos de estudio, con suspensión de terapia tópica en la mayoría de los pacientes en un corto tiempo de seguimiento.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Clínica de Enfermedad Intestinal Inflamatoria. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14080, México.

Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J.K. Yamamoto-Furusho).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.01.010>

0375-0906/© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: J.K. Yamamoto-Furusho and N.N. Parra-Holguín, Experiencia de la vida real con el uso de mesalazina MMX en pacientes mexicanos con CUCI en dos centros de tercer nivel, Revista de Gastroenterología de México, <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.01.010>

KEYWORDS

Mesalazine;
Ulcerative colitis;
Treatment;
Mexico;
Multimatrix

Real-world experience with MMX mesalazine use in Mexican patients with ulcerative colitis at two tertiary care centers

Abstract

Introduction and aims: The 5-aminosalicylates, especially mesalazine, are the first option in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis (UC). High rates of remission induction and maintenance have been observed with the new multimatrix (MMX) mesalazine formulation, mainly in patients with distal disease. Our aim was to describe the real-world experience with MMX mesalazine in patients with UC at two tertiary care centers.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted that included 142 patients with confirmed UC diagnosis, analyzed in three study groups: 1) oral MMX mesalazine as monotherapy for remission induction, 2) oral MMX mesalazine as monotherapy for remission maintenance, and 3) oral MMX mesalazine plus topical therapy for remission induction.

Results: The frequency of clinical remission induction in group 1 was 80.3%, with biochemical remission of 74.2%. Group 2 had 100% clinical and biochemical remission maintenance. The frequency of clinical remission induction in group 3 was 88.6%, biochemical remission was 85.7%, and topical therapy was suspended in 87.3% at the end of follow-up. No adverse events were documented.

Conclusions: There were high percentages of clinical and biochemical remission in the two corresponding study groups and topical therapy was suspended in the majority of patients in a short follow-up period.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad inmuno-mediada, crónica que actualmente no tiene cura y su tratamiento es de por vida. El principal objetivo del tratamiento es controlar los síntomas intestinales y extraintestinales para una mejor calidad de vida del paciente. La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) se encuentra limitada al recto y colon¹. Es la forma más frecuente de EII en nuestro país, con una incidencia de 0.16 (IC 95%: 0.14–0.18) por 100,000 personas y con una prevalencia de 1.45 casos por cada 100,000 personas para el año 2015. En este estudio la pancolitis fue la extensión más frecuente en el 62.2% seguida de la proctosigmoiditis en el 24.8% y colitis izquierda en el 13%². El tratamiento de CUCI se basa principalmente en los 5-aminosalicilatos (5-ASA) como primera opción para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica y bioquímica, es el medicamento mayormente prescrito para CUCI³. Además, se recomienda el uso de supositorios de mesalazina en pacientes con proctitis y enemas de mesalazina para aquellos que tienen proctosigmoiditis y colitis izquierda para la inducción a la remisión clínica⁴. Con el avance en los últimos años en el descubrimiento de la patogenia de la EII se han desarrollado nuevas opciones de tratamiento. Los comprimidos de mesalazina multimatrix (MMX) son una nueva formulación de mesalazina que se caracteriza por ser de liberación prolongada con una matriz polimérica a lo largo del colon. La diferencia del resto de las presentaciones de mesalazina es que contiene una doble matriz: una matriz lipofílica dentro de una matriz hidrofílica, por lo que no sufre ninguna alteración en el estómago. Los comprimidos comienzan a disolverse solo en el tracto final del

íleon⁵, lo que favorece que una mayor cantidad de tratamiento alcance las zonas de mayor inflamación en el colon y recto. Con la ventaja de su administración una vez al día la cual es suficiente para lograr remisión clínica y endoscópica sin necesidad de administrar el medicamento en múltiples dosis a lo largo del día como en otras formulaciones⁶ por lo que mejora la adherencia al tratamiento en pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada⁷. Cuenta con un buen perfil de seguridad con mínimos efectos adversos⁸ y con adecuada tolerancia, además no interfiere con el metabolismo de otros medicamentos frecuentemente utilizados en EII⁹. Los pacientes que han sido tratados con mesalazina MMX cuentan con mejoras sustanciales en su calidad de vida¹⁰. El objetivo del presente estudio es describir la experiencia de la vida real en pacientes con CUCI bajo tratamiento con mesalazina MMX en dos hospitales de tercer nivel.

Material y métodos

Es un estudio de cohorte retrospectivo realizado en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Servicio de Gastroenterología y Obesidad del Hospital Médica Sur en Ciudad de México, durante el período de mayo 2019 a julio 2020. Se incluyeron un total de 142 pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de CUCI por medio de histopatología quienes estuvieron de acuerdo en participar en el estudio y firmaron un aviso de privacidad para la protección de sus datos personales. Se incluyeron a todos los pacientes de ambos hospitales quienes tenían CUCI y se encontraban en remisión o actividad clínica, que durante algún momento se encontraron bajo tratamiento con otras

presentaciones de 5-ASA (sulfasalazina o mesalazina) por vía oral o rectal (enemas y/o supositorios) con adecuada tolerancia y sin evidencia documentada de efectos adversos. Se analizaron a los pacientes que exclusivamente estaban tomando mesalazina MMX a diversas dosis de acuerdo con el estado de actividad clínica y bioquímica de la enfermedad. La dosis para inducción establecida es de 3.6 a 4.8 g al día por vía oral para actividad leve y moderada respectivamente. La dosis de mantenimiento de la remisión fue de 2.4 g al día vía oral. Se formaron tres grupos: 1) Inducción a la remisión clínica con monoterapia con mesalazina MMX vía oral como única terapia y con terapia concomitante (esteroides e inmunomoduladores) pero sin terapia tópica con mesalazina. 2) Mantenimiento de la remisión clínica con monoterapia de mesalazina MMX vía oral como única terapia y terapia concomitante (inmunomoduladores) pero sin terapia tópica y grupo. 3) Inducción a la remisión clínica a base de terapia combinada con mesalazina MMX por vía oral y tópica (supositorios y/o enemas de mesalazina) con o sin otro tipo de terapia concomitante.

En todos los casos los pacientes incluidos contaban con estudios de laboratorio que incluyeron niveles de calprotectina fecal al inicio y durante el tratamiento con mesalazina MMX.

Se recolectaron las siguientes variables por medio de entrevista directa y revisión de expedientes clínicos: sexo, edad actual, edad al diagnóstico, años de evolución, extensión de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Montreal¹¹, curso clínico, manifestaciones extraintestinales, tratamiento previo concomitante y efectos adversos.

Definiciones operacionales:

- Actividad clínica: De acuerdo con el índice de Truelove y Witts¹² se consideró actividad leve de 7-10 puntos, moderada 11-14 puntos y grave > 14 puntos.
- Remisión clínica: Definida como una puntuación de 6 en la escala de actividad de Truelove y Witts¹² y/o ausencia de sangrado en las evacuaciones y frecuencia del hábito intestinal normal⁴.
- Actividad bioquímica: Aquellos pacientes con valor de calprotectina fecal > 250 $\mu\text{g/g}$ ^{13,14}.
- Remisión bioquímica: Aquellos pacientes con valor de calprotectina fecal < 250 $\mu\text{g/g}$ ^{13,14}.
- Suspensión de terapia tópica: Ausencia del uso de terapia con enemas o supositorios de mesalazina.
- Evento adverso: Cualquier lesión ocasionada por el uso de un fármaco¹⁵.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron medias y desviaciones estándar y para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre grupos las variables numéricas fueron analizadas con la prueba *t* de Student y las variables categóricas con la prueba de χ^2 . Se utilizó el programa SPSS v24. Se tomó como significativo un valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

En el presente estudio solo se usan datos de pacientes y firmaron un aviso de privacidad para el manejo de sus datos personales, por lo que se obtuvo consentimiento informado firmado de todos los participantes. De la misma manera, debido a que toman un medicamento ya aprobado para el tratamiento de la enfermedad se considera de bajo riesgo y fue aprobado por el comité de investigación y ética local. Además, cumple con la normativa vigente de investigación, y la confidencialidad de los datos de identificación y personales, así como el anonimato de los participantes (voluntarios) está garantizado y no recibieron remuneración económica tanto los pacientes como los médicos. El presente artículo no contiene información personal para la identificación de los participantes.

Resultados

Variables clínicas y demográficas

Las variables clínicas y demográficas se resumen en la [tabla 1](#), donde se observan que las características de ambos grupos para la inducción son homogéneas. Grupo 1) Monoterapia con mesalazina MMX con 66 pacientes para inducción a la remisión clínica, grupo. 2) Monoterapia con mesalazina MMX con 13 pacientes para el mantenimiento de la remisión clínica y grupo. 3) Inducción a la remisión clínica con mesalazina MMX + terapia tópica con 63 pacientes para inducción. Con predominio del sexo femenino del 54.5% en el grupo 1, 69.2% en el grupo 2 y 54.0% en el grupo 3. Colitis extensa como extensión más frecuente con el 86.4, 76.9 y 52.4%, respectivamente. Con un tiempo promedio de seguimiento de 4 meses para todos los grupos. El 100% de los pacientes se encontraban en tratamiento previo a base de 5-ASA principalmente mesalazina en el 95.5, 100% y en el 95.2%, respectivamente y en el resto del grupo 1 y 3 bajo tratamiento con sulfasalazina.

Cambio de la actividad clínica con el tratamiento

En el grupo 1 se indujo remisión clínica en el 80.3% (53/66), en el grupo 2 se mantuvo la remisión clínica en el 100% (13/13). Mientras que en el grupo 3 de logró inducción a la remisión clínica en el 88.8% (56/63) ilustrado en la [figura 1](#). La tasa global de los tres grupos de estudio fue del 85.9%.

El grado de actividad clínica fue evaluada a los 0 y 4 meses de tratamiento en ambos grupos donde observamos que la remisión clínica ascendió hasta un 86.6% comparada con el 18.3% del inicio del tratamiento. Para el grado de actividad leve y moderada se pudo observar una disminución de la frecuencia, menor al 10% para el grupo 1 y 3 al final del análisis. Ninguno de los pacientes se encontraba con actividad clínica grave como se observa en la [tabla 2](#).

Cambio de la actividad bioquímica con el tratamiento

La remisión bioquímica por medio de calprotectina fecal fue 74.2% para el grupo 1 de monoterapia con mesalazina MMX

Tabla 1 Características demográficas y clínicas en los tres grupos de estudio

	Inducción a la remisión con monoterapia de mesalazina MMX n = 66 (%)	Mantenimiento de la remisión con monoterapia de mesalazina MMX n = 13 (%)	Inducción a la remisión con mesalazina MMX + terapia tópica n = 63 (%)
Sexo Mujer Hombre	36 (54.5) 30 (45.5)	9 (69.2) 4 (30.8)	34 (54.0) 29 (46.0)
Edad actual (años) media ± DE	43.9 ± 14.2	46.5 ± 8.2	47.1 ± 14.95
Edad al diagnóstico (años) media ± DE	38.7 ± 14.1	39.6 ± 15.3	44.2 ± 15.24
Años de evolución mediana (rango)	4.2 (1-36)	4.1 (1-20)	4 (1-29)
Extensión de CUCI Proctitis E1 Colitis izquierda E2 Colitis extensa E3	3 (4.5) 6(9.1) 57 (86.4)	0 3 (23.1) 10 (76.9)	9 (14.3) 21 (33.3) 33 (52.4)
Curso clínico	40 (60.6) 22 (33.3)	8 (61.5) 5 (38.5) 0 (0)	22 (34.9) 32 (50.8) 9 (14.3)
Inicialmente activo y después inactivo	4 (6.1)		
Dos o menos recaídas por año			
Más de dos recaídas por año			
Manifestaciones extraintestinales	19 (28.8)	1 (7.7)	8 (12.7)
Artralgias	11 (16.7)	0	6 (9.5)
Espondilitis anquilosante	2 (3.0)	1 (7.7)	3 (4.8)
Colangitis esclerosante primaria	3 (4.5)	0	2 (3.2)
Tratamiento médico previo			
Mesalazina	63 (95.5)	13 (100)	60 (95.2)
Sulfasalazina	3 (4.5)	0	3 (4.8)
Esteroides	17 (25.8)	0	18 (28.6)
Azatioprina	25 (37.9)	4 (30.8)	27 (42.9)
Tiempo de seguimiento en meses media ± DE	4.4 ± .65	4.2 ± .72	4.39 ± .87

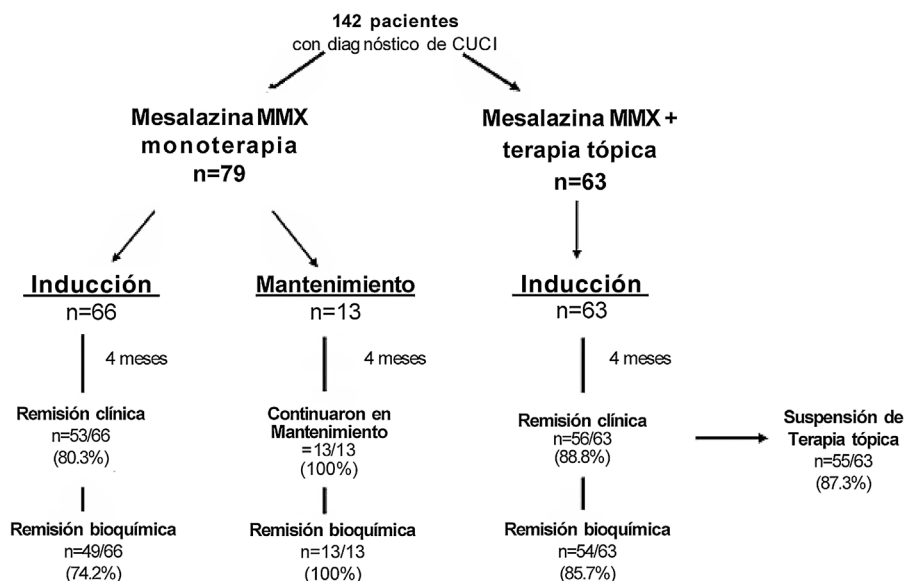


Figura 1 Distribución de los pacientes a lo largo del estudio. CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática.

Tabla 2 Actividad clínica de los pacientes con Mesalazina MMX en monoterapia y terapia combinada

Grupo 1) monoterapia con mesalazina MMX n = 66		
Actividad clínica	0 meses n (%)	4 meses n (%)
Remisión	13 (19.7)	53 (80.3)
Actividad leve	43 (65.2)	9 (13.6)
Actividad moderada	10 (15.2)	4 (6.1)
Actividad grave	0	0
Grupo 3) mesalazina MMX + terapia tópica n = 63		
Remisión	0	57 (90.5)
Actividad leve	38 (60.3)	3 (4.8)
Actividad moderada	25 (39.7)	3 (4.8)
Actividad grave	0	0

Tabla 3 Tasas de remisión clínica y bioquímica al final del seguimiento promedio (mes 4)

	Inducción a la remisión con monoterapia de mesalazina MMX n = 66 (%)	Inducción a la remisión con mesalazina MMX + terapia tópica n = 63 (%)
Remisión clínica	53 (80.3)	57 (90.5)
Remisión Bioquímica	49 (74.2)	54 (85.7)

y del 85.7% para el grupo 3 de mesalazina MMX + terapia tópica al final del seguimiento promedio como se muestra en la [tabla 3](#), ningún paciente del grupo 2 de mantenimiento de la remisión clínica presentó actividad bioquímica al final de periodo analizado. Se logró una disminución sustancial en el promedio basal y final de calprotectina fecal en los pacientes respondedores y no respondedores con diferencias significativas para ambos grupos ($p < 0.000001$) mostradas en la [tabla 4](#).

Suspensión de terapia tópica

De los 63 pacientes que se encontraba al inicio con terapia tópica, 55 de ellos, el 87.3% lograron suspender la terapia tópica ya que alcanzaron remisión clínica y solamente el 12.6% continuó con terapia tópica al final del periodo

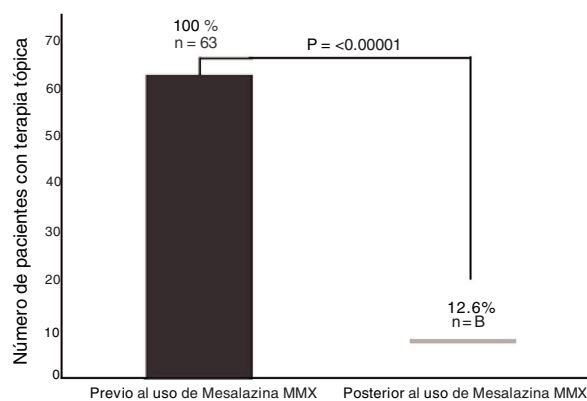


Figura 2 Pacientes con mesalazina MMX + terapia tópica al inicio y final del seguimiento (4 meses).

analizado ($p < 0.00001$, RM = 49.9, IC 95%: 7.14-349.3) como se muestra en la [figura 2](#).

Eventos adversos

No se documentó la presencia de algún efecto adverso relacionado con la administración de mesalazina MMX y terapia tópica con 5-ASA o algún otro tratamiento concomitante con el que se encontraran durante el periodo analizado.

Discusión y conclusiones

La mesalazina es el pilar del tratamiento para pacientes con CUCI, en estudios previos se ha comparado la eficacia de otras presentaciones de mesalazina con la presentación más actual MMX. Los estudios previos muestran una inducción a la remisión del 68.0% y del 65.9%, con mesalazina MMX vs otra presentación de 5-ASA respectivamente¹⁶. En los últimos años la prescripción por los médicos gastroenterólogos ha aumentado considerablemente por sus beneficios sobre otras presentaciones de 5-ASA. Este es el primer estudio en Latinoamérica que reporta la experiencia de vida real del uso de mesalazina MMX en pacientes con CUCI en donde se demuestra que la administración de mesalazina MMX es eficaz y segura para la inducción a la remisión clínica y bioquímica en pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada, así como en el mantenimiento de la remisión y la suspensión de la terapia tópica rectal a base de supositorios y/o enemas. La tasa de inducción clínica que se tuvo en los pacientes en este estudio fue similar a lo reportado anteriormente en los ensayos clínicos, donde se reportaron

Tabla 4 Remisión bioquímica con calprotectina fecal en pacientes con mesalazina MMX

	Mes 0 mediana (rango)	Mes 4 mediana (rango)	Valor de p
Valor de calprotectina fecal en pacientes respondedores	863.23 (10-6903)	62.77 (11-229.80)	< 0.000001
Valor de calprotectina fecal en pacientes no respondedores	1995 (50-13047)	697 (251-2264)	< 0.000001

porcentajes de inducción de 35.1% a los ocho semanas⁷ y con hasta 93.2% de remisión a los 12 meses¹⁷, cifras superiores a lo reportado en un estudio de la vida real en España donde la remisión clínica fue del 55%¹⁸. Respecto al mantenimiento de la remisión clínica, a pesar del pequeño grupo de pacientes quienes ingresaron en este grupo los cuales se encontraban con otra presentación de mesalazina y que fueron cambiados a mesalazina MMX. En ellos se mantuvo la remisión clínica y bioquímica en todos los pacientes (13/13), en un grupo mayor de pacientes reportado en el ensayo clínico del mantenimiento hasta por 12 meses se mantuvo la remisión en 93.2%¹⁷.

Para los pacientes que tienen actividad distal se ha visto que la combinación de 5-ASA oral combinada con terapia tópica logra una mejoría clínica y endoscópica en un mayor porcentaje y en menor tiempo comparado únicamente con la vía oral¹⁹. Es importante resaltar el alto porcentaje de suspensión de terapia tópica por mejoría clínica el cual fue del 87.3%, ya que el usar alguna terapia a base de enemas y/o supositorios puede disminuir el apego al tratamiento, lo que podría ocasionar un tiempo prolongado de actividad clínica además de uso concomitante de otras terapias como esteroides. Los principales efectos adversos de los 5-ASA incluyendo la presentación MMX son los efectos gastrointestinales¹⁷ en hasta el 4.3%¹⁶, pero en nuestro estudio ningún efecto adverso fue documentado, esto se puede deber a que el 100% de los pacientes incluidos se encontraban previamente con 5-ASA con adecuada tolerancia, por lo que el cambio de la matriz del medicamento no generó alguna reacción en estos pacientes. El problema de adherencia al tratamiento es importante en los pacientes con EI donde más de la mitad de los pacientes han reportado que no cumplen con su tratamiento de manera adecuada²⁰, refieren que las principales causas de no adherencia son: los horarios de toma del medicamento que son inadecuados para sus actividades diarias, preocupación por los efectos adversos o por los altos costos del tratamiento^{21,22}. En este estudio la adherencia al tratamiento fue del 100%, ya que ninguno de los pacientes decidió suspender el tratamiento por decisión propia o por algún efecto adverso durante el periodo analizado esto se puede atribuir a que otra ventaja de este tratamiento además de la remisión clínica, es la administración por vía oral una vez al día, con menor cantidad de tabletas independientemente de las dosis de inducción y remisión comparadas con otras presentaciones de 5-ASA.

Por lo que concluimos que el tratamiento con mesalazina MMX es una buena opción como tratamiento para CUCI en pacientes mexicanos principalmente en aquellos con colitis izquierda y distal que puedan llegar a requerir terapia tópica, disminuyendo el uso de ella en corto tiempo.

Financiamiento

El medicamento fue donado a los pacientes del Instituto por el Laboratorio Alfasigma México S.A. de C.V.

Conflicto de intereses

El Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es miembro del Advisory Board, líder de Opinión y ponente para Abbvie

Laboratories de México, Abbvie Internacional, Takeda Internacional, Takeda México, Pfizer Internacional y regional, Janssen Cilag internacional y México. Es líder de opinión y ponente para Farmasa, Ferring y Farmasa Schwabe. Asesor de investigación para UCB México. Ha recibido recursos para estudios de investigación de los laboratorios Shire, Bristol Myers Squib, Pfizer Takeda y Celgene. La Dra. Norma Nathaly Parra-Holguín declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606–19, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0).
2. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16291, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016291>.
3. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clínica Pharmacol*. 2012;5:113–23, <http://dx.doi.org/10.1586/ecp.12.2>.
4. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol México*. 2018;83:144–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.08.006>.
5. Prantera C, Viscido A, Biancone L, et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:421–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mib.0000158386.25660.1e>.
6. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMx mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:893–902, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.138248>.
7. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, et al. MMx Multi Matrix Systemmesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:205–15, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03361.x>.
8. Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1597–609, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14688>.
9. Pierce D, Corcoran M, Martin P, et al. Effect of MMx[®] mesalamine coadministration on the pharmacokinetics of amoxicillin, ciprofloxacin XR, metronidazole, and sulfamethoxazole: results from four randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:529–43, <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S55373>.
10. Solomon D, Yaras A, Hodgkins P, et al. The impact of MMx mesalazine on disease-specific health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1386–96, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05107.x>.
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
12. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1955;2:1041–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
13. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2779–89, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32641-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7).

14. Gonczi L, Bessissow T, Lakatos PL. Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"? *World J Gastroenterol*. 2019;25:6172–89, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i41.6172>.
15. Sonawane KB, Cheng N, Hansen RA. Serious adverse drug events reported to the FDA: Analysis of the FDA adverse event reporting systema 2006-2014 database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24:682–90, <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.7.682>.
16. Prantera C, Kohn A, Campieri M, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:908–18, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04117.x>.
17. Kamm MA, Lichtensten GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once-or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:893–902, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.138248>.
18. Merino-Gallego E, Gallardo-Sánchez F, Hernandez Martínez A, et al. Experiencia clínica en el tratamiento con mesalazina MMX en monoterapia en los pacientes con colitis ulcerosa. *Enferm inflam intest dia*. 2016;16:45–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eii.2016.10.002>.
19. Probert CSJ, Dignass AU, Lindgren S, et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:200–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.08.007>.
20. Mitra D, Hodgkins P, Yen L, et al. Association between oral 5-ASA adherence and health care utilization and costs among patients with active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:132, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-12-132>.
21. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2929–33, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04683.x>.
22. Ediger JP, Walker JR, Graff L, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1417–26, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01212.x>.