



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Evaluación de efectividad y seguridad  
comparativas del mesna para la prevención  
de cistitis hemorrágica, en pacientes con  
cáncer sometidos a quimioterapia con  
oxazofosfamidias**

Reporte N° 184

Mayo de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

## **Autores**

### Metodólogos

Miguel Hernando Díaz Ortega (MD). Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, M.Sc. en Epidemiología Clínica. Epidemiólogo sénior, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo; búsqueda, tamización, selección y evaluación de calidad de los estudios, síntesis de la evidencia y elaboración del reporte final.

Juan Camilo Fuentes Pachón (JF). Médico, M.Sc. en Salud y Seguridad del Trabajo. Epidemiólogo Junior, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Funciones: revisión crítica del protocolo, tamización de la evidencia, control de calidad en la extracción de datos y revisión crítica del reporte final.

Esperanza Peña Torres (EP). Enfermera, M.Sc. en Administración en Salud, M.Sc. en Epidemiología Clínica. Epidemióloga sénior, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Funciones: revisión crítica del protocolo y del reporte final.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica, Especialista en Gerencia en Salud Pública, M.Sc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Experto químico farmacéutico, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Funciones: formulación de la pregunta, elaboración del protocolo, búsqueda de reportes sobre vigilancia post-comercialización y elaboración del reporte final.

### Expertos temáticos y representantes de los pacientes

Amaranto Suárez. Médico, Hemato-oncólogo pediatra, Presidente, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica.

Carmen Rosales Oliveros. Médica, Internista, Hematóloga, Presidenta, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Hugo Enrique López. Médico, Urólogo y Epidemiólogo Clínico, Miembro de número Sociedad Colombiana de Urología.

Yolima Méndez. Presidenta, Observatorio Interinstitucional de Cáncer Infantil y Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

Funciones: formulación de la pregunta, revisión crítica del protocolo y del reporte final.

Se declara que todos los autores han leído y aprobado el contenido de este reporte.

### **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos a Lorena Cañón del IETS por sus aportes a la redacción de la discusión.

### **Revisión por pares**

Lorena Andrea Cañón. Médica, Especialista en Epidemiología. Epidemióloga Sénior, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Entidad que solicitó la evaluación**

Esta evaluación de efectividad y seguridad se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Convenio de Asociación 312 del 2015.

### **Conflictos de interés**

Los autores declararon bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de la presente evaluación, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

## **Citación**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Díaz MH, Fuentes JC, Peña E, Vanegas E, Suárez A, Rosales C, López H, Méndez Y. Evaluación de efectividad y seguridad comparativas del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias. Reporte N° 184. Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

## **Correspondencia**

Para emitir comentarios sobre este reporte, escriba a:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2015.

## Tabla de contenido

Autores .....	2
Agradecimientos.....	3
Revisión por pares.....	3
Entidad que solicitó la evaluación.....	3
Fuentes de financiación .....	3
Conflictos de interés .....	3
Declaración de independencia editorial .....	4
Derechos de autor .....	4
Citación.....	4
Correspondencia .....	4
Resumen ejecutivo .....	7
1. Antecedentes.....	8
1.1. Condición de salud de interés.....	8
1.2. Tecnología en salud de interés .....	9
2. Alcance de la evaluación.....	12
2.1. Pregunta de evaluación.....	12
3. Metodología .....	16
3.1. Criterios de elegibilidad.....	17
3.2. Búsqueda de evidencia.....	18
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
3.4. Evaluación de la calidad de los estudios .....	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	20
3.6. Análisis estadístico.....	20
3.7. Evaluación de la relación beneficios-riesgos (balance de los efectos).....	20
3.8. Diferencias entre el protocolo y la evaluación.....	21
4. Resultados .....	22
4.1. Búsqueda, tamización y selección de estudios.....	22
4.2. Calidad de los estudios y síntesis de la evidencia .....	22



4.3. Efectividad y seguridad.....	23
5. Discusión.....	35
6. Conclusiones.....	37
Referencias bibliográficas.....	39
Anexos.....	43

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** la cistitis hemorrágica es una complicación frecuente en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con ciclofosfamida o ifosfamida. Entre las opciones para prevenir esta complicación está el mesna. Esta evaluación de tecnología se desarrolló para informar la toma de decisiones en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para Colombia.

**Objetivo:** examinar la efectividad y seguridad comparativas del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias.

**Metodología:** se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* y LILACS. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y la selección de estudios fue hecha por un revisor, aplicando los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. La calidad de las revisiones sistemáticas se valoró con la herramienta AMSTAR. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés.

**Resultados:** los hallazgos de efectividad y seguridad de la presente evaluación se basan en una revisión narrativa y diez ensayos clínicos cabeza a cabeza, nueve de ellos aleatorizados, para un total aproximado de 787 pacientes. Se identificó evidencia de los efectos del mesna comparado con diuresis forzada, irrigación vesical continua, N-acetilcisteína, placebo y no mesna para una variedad de desenlaces incluyendo, cistitis hemorrágica, microhematuria, macrohematuria, hematuria de diferentes grados y eventos adversos específicos. La evidencia disponible corresponde principalmente a adultos con cáncer de pulmón, leucemias, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama y sarcomas, tratados con ifosfamida o ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea. También se presentan los eventos adversos reportados en la etapa post-clínica con el uso del mesna.

**Conclusiones:** la evidencia identificada en esta evaluación de tecnología, muestra efectos mixtos en la efectividad y seguridad del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias: algunos resultados de efectividad demuestran que este medicamento es superior a sus comparadores y para otros desenlaces resulta similar. Respecto a su seguridad, algunos datos indican que esta tecnología no representa diferencias frente a sus alternativas y en otros efectos muestra ser inferior. A juicio de los expertos clínicos y representantes de los pacientes, el mesna tiene una relación favorable entre los beneficios y riesgos, esto sugiere que los efectos deseables con el uso de esta tecnología superan a los efectos indeseables.

**Palabras clave:** efectividad, seguridad, mesna, cistitis hemorrágica, cáncer.

## 1. Antecedentes

### 1.1. Condición de salud de interés

La cistitis hemorrágica (CH) (código CIE-10: N30.0) ha sido definida como la presencia de hematuria sostenida y síntomas del tracto urinario bajo (p.ej., disuria), en la ausencia de tumores activos y otras condiciones tales como, sangrado vaginal, diátesis hemorrágica general e infecciones del tracto urinario bacterianas o fúngicas (1).

La importancia de la CH radica en que su forma severa puede ser una condición difícil de tratar y puede derivar complicaciones serias, llevando a una hospitalización prolongada y ocasionalmente a mortalidad (1).

La CH es frecuentemente causada por medicamentos empleados para quimioterapia administrada por vía intravenosa, también por la administración de tratamientos directamente en la vejiga (p.ej., bacilo de Calmette-Guérin) o radioterapia en el área pélvica. También se han reportado casos de CH con el uso de distintos medicamentos, drogas recreacionales y toxinas ambientales (1). La CH es el principal efecto adverso de la quimioterapia con ciclofosfamida e ifosfamida en altas dosis. Principalmente se asocia con la ciclofosfamida, que es empleada como terapia de preparación para trasplante de médula ósea (1-3), otras publicaciones han descrito que la CH es más frecuente en pacientes que reciben ifosfamida comparado con quienes reciben ciclofosfamida (4).

La acroleína, un metabolito urotóxico, es la principal molécula responsable de la cistitis inducida por ciclofosfamida e ifosfamida, aunque otros compuestos tales como las mostazas de fosforamida pueden estar involucrados en la patogénesis de la CH (1, 2).

Respecto a las manifestaciones de la CH, el espectro va desde hematuria no visible (microscópica) hasta hematuria macroscópica (visible) con coágulos. De acuerdo con lo propuesto por Droller y cols., la gravedad de la CH se clasifica en cuatro grados: I) hematuria no visible, II) hematuria macroscópica, III) hematuria macroscópica con pequeños coágulos y IV) hematuria macroscópica con coágulos que causan obstrucción del tracto urinario y requieren intervención para su evacuación (1).

Con base en el tiempo de aparición, la CH puede clasificarse como de inicio temprano o tardío. La enfermedad puede ocurrir unos pocos días después de la administración de la quimioterapia, también puede desarrollarse semanas a meses después del tratamiento. En este último caso, se ha reportado una frecuencia de CH entre 20-25 % en pacientes que reciben altas dosis de ciclofosfamida (1).

Los síntomas de la CH incluyen disuria (leve a severa), hematuria, frecuencia urinaria y urgencia miccional. La forma aguda es usualmente auto-limitada, ocasionalmente puede ser prolongada

y continuar hasta una reacción tardía. La CH de inicio tardío, es usualmente irreversible, además de los síntomas ya mencionados puede incluir disfunción del esfínter, reducción de la capacidad vesical, ulceración y potencialmente, perforación y fistulación (1).

En cuanto al diagnóstico, el objetivo clave de la evaluación de la CH inducida por químicos es identificar y excluir otros desórdenes que podrían estar causando los síntomas. Los componentes de la evaluación diagnóstica incluyen historia clínica, examen físico, uroanálisis, urocultivo, cistoscopia bajo anestesia general y citología urinaria seriada (cuando esté indicada). El diagnóstico puede estar soportado por tomografía computarizada e imágenes de resonancia magnética de la pelvis y abdomen, así como marcadores tumorales (1).

La estrategia ideal es la prevención de la CH, para este fin se emplean intervenciones farmacológicas y no farmacológicas como hiperhidratación, irrigación vesical continua y mesna, entre otras (1).

Con relación al manejo de la CH, la consideración principal es el control y tratamiento de los síntomas en los estados tempranos para prevenir la progresión de grado leve a grado severo (grados III y IV). Dado que la CH ocurre en un espectro de gravedad, para su tratamiento se sugiere tomar una aproximación multimodal. Las terapias establecidas para la CH varían y su elección depende del grado de hematuria presente. Una vez se establece la CH, los principios de tratamiento son generalmente los mismos, independientemente de la causa. Entre las opciones terapéuticas se encuentran la terapia conservativa, irrigación vesical salina y terapia intravesical (hialuronato de sodio, condroitín sulfato, prostaglandinas, etc). El tratamiento sistémico abarca oxigenoterapia hiperbárica, estrógenos, factor recombinante VII u VIII, entre otros. Los procedimientos quirúrgicos son el último recurso para el tratamiento de la CH severa (1).

En Colombia no se conocen estimaciones puntuales sobre la incidencia o prevalencia de la CH inducida por quimioterapia con oxazofosfamidias (ifosfamida o ciclofosfamida) en pacientes con cáncer. A nivel internacional se reporta una incidencia de CH entre menos del 10 % hasta un 35 % (1).

## 1.2. Tecnología en salud de interés

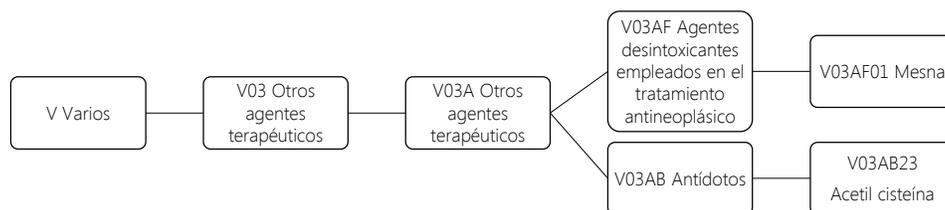
Descripción general: el mesna (sodio 2-mercaptoetanosulfonato) es un agente empleado para prevenir los efectos adversos relacionados con la toxicidad del urotelio a causa de los derivados de las oxazofosfamidias como la ciclofosfamida y la ifosfamida (5). Es el único medicamento actualmente conocido que se une a la acroleína en el sistema urinario y bloquea su entrada a la células uroepiteliales (2). Este medicamento ha sido investigado extensamente como profilaxis de la CH durante la quimioterapia con altas dosis y trasplante, con resultados variables (1). Actualmente, el mesna se considera el medicamento de elección para prevenir la CH (6).

Dado que este medicamento hace parte de los protocolos de tratamiento de distintos tipos de cáncer, en Colombia su uso es relevante en el marco del Plan Decenal para el Control del Cáncer.

Mecanismo de acción: el mesna reacciona con la acroleína y otros metabolitos de las oxazofosfamidias en la orina, formando compuestos no tóxicos y estables. Al parecer no tiene actividad antitumoral, como tampoco interfiere con la actividad antitumoral de los medicamentos antineoplásicos (5, 7).

Clasificación ATC: el mesna tiene dos códigos ATC, uno para su uso como expectorante y otro como agente desintoxicante en tratamientos antineoplásicos. En la Figura 1 se describe la estructura del grupo farmacológico correspondiente (8).

**Figura 1.** Conformación del grupo terapéutico del mesna y sus comparadores.



Fuente: adaptado del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, ATC/DDD Index (8).

Dosificación y forma de administración: debe administrarse de acuerdo con el protocolo de quimioterapia. Generalmente la dosis de mesna es equivalente entre el 60 y el 160 % de la dosis total diaria recibida de ciclofosfamida o ifosfamida. Por vía intravenosa se administra el 20 % a las 0, 4 y 8 horas después de administrar la oxazofosfamida y por vía oral, se administra el 20 % a la hora 0, 40 % a la hora 4 y 20 % a la hora 8. En este último caso, debe prescribirse un antiemético (5).

Precauciones: este medicamento no reemplaza las medidas de hidratación y otro tipo de medidas profilácticas o de soporte empleadas en el tratamiento con las oxazofosfamidias. Dado que la vida media del mesna es menor comparada con la ciclofosfamida e ifosfamida, se requiere administrar múltiples dosis de mesna, entre las 8 a 24 horas siguientes a la administración de la oxazofosfamida. Las dosis superiores a 120 % se asocian con efectos gastrointestinales. Puede cruzar la placenta. Sus efectos sobre la fertilidad y el embarazo no han sido establecidos. No se recomienda lactar en el momento de administrar mesna (5, 7).

Reacciones adversas: incluyen efectos gastrointestinales, dolor de cabeza, fatiga, dolor de piernas, depresión, irritabilidad, hipotensión, taquicardia y reacciones en la piel (7).

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a otros tios. Debe usarse con precaución en niños, contiene alcohol bencílico y puede causar síndrome de jadeo con consecuencias fatales (7).

Consideraciones de manejo y ámbito de aplicación: debe ser usado bajo prescripción médica, en instituciones habilitadas para prestar servicios de oncología, ya sea de forma ambulatoria u hospitalaria (5).

Cobertura en el Plan Obligatorio de Salud: actualmente en Colombia, el mesna no se encuentra incluido en el plan de beneficios para la profilaxis de la CH (9).

Información del INVIMA: en la base de datos SIMICOS se identificaron 11 registros sanitarios del mesna: 5 vigentes y 6 vencidos; todos los registros vigentes corresponden a solución inyectable. En la actualidad, este medicamento cuenta con la autorización para su comercialización en Colombia, bajo la indicación de profilaxis de la CH (10) (Anexo 1).

Información de las agencias reguladoras internacionales: a la fecha, el mesna está aprobado por la FDA en adultos para la profilaxis de CH inducida por ifosfamida (11).

Designaciones internacionales especiales: el mesna se encuentra incluido en el listado de medicamentos esenciales de la OMS (2015), para las indicaciones de tumor testicular y ovárico de células germinales, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma y sarcoma de Ewing (12).

## 2. Alcance de la evaluación

En esta evaluación de tecnología se examinó la efectividad y seguridad comparativas del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias. Esta revisión fue considerada prioritaria por parte del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones sobre cobertura de tecnologías con recursos públicos, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Este reporte no tuvo como propósito concluir o recomendar si una tecnología debe ser incluida en el plan de beneficios en salud, tampoco tuvo como objetivo formular recomendaciones para la práctica clínica sobre la atención de una condición de salud en particular.

### 2.1. Pregunta de evaluación

#### 2.1.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Para el planteamiento de la pregunta preliminar de evaluación se abordaron los siguientes pasos, en el marco de la indicación solicitada por el MSPS:

- a) Se verificó a través de la herramienta POS Pópuli (9) que el mesna no estuviese incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS).
- b) Se comprobó que el mesna contara con registros sanitarios vigentes para su comercialización en el país, mediante consulta al INVIMA (10).
- c) Se revisó la información de la FDA y EMA respecto a las indicaciones aprobadas del mesna, esto se complementó con la consulta del listado de medicamentos esenciales de la OMS.
- d) Se delimitó la población para el uso del mesna y sus comparadores, a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica publicadas en las siguientes fuentes: *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *Guidelines International Network* (GIN), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), Ministerio de Salud y Protección Social, GuíaSalud y Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).
- e) Se realizó un mapeo de desenlaces clínicos relevantes para los pacientes mediante consulta de revisiones temáticas, libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*overviews of reviews*), estudios integrativos y estudios primarios.

#### 2.1.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de evaluación preliminar se socializó, discutió, refinó y validó con actores clave, entre ellos, médicos especialistas en medicina interna, hematología, hemato-oncología pediátrica, urología y epidemiología, representantes de pacientes y epidemiólogos, de acuerdo con las recomendaciones del "Manual de participación y deliberación" del IETS (13).

La pregunta final que orientó el desarrollo de la presente evaluación se presenta en la Tabla 1, desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICO “Población, Intervención, Comparación y Desenlaces (del inglés *outcomes*)” (14). Esta pregunta se socializó para observaciones por parte de los funcionarios del MSPS y se divulgó en la página web del IETS. En esta consulta, no se recibieron comentarios que dieran lugar a modificaciones de fondo.

Tabla 1. Alcance de la evaluación según la pregunta en estructura PICO.

<p><b>Población:</b> los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías</p>	<p>Pacientes (independientemente del sexo y la edad) con cáncer, sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias (ifosfamida o ciclofosfamida).</p> <p>Se consideraron pacientes con las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados.</p>
<p><b>Intervención:</b> la tecnología en salud de interés</p>	<p>Mesna (sodio 2-mercaptoetanosulfonato) como monoprofilaxis.</p>
<p><b>Comparación:</b> otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N-acetilcisteína</li> <li>▪ Diuresis forzada (hiperhidratación)</li> <li>▪ Hidratación más irrigación vesical continua</li> </ul> <p>Todas como intervenciones profilácticas, solas o combinadas con placebo.</p> <p>De acuerdo con la opinión de los actores clave, la selección de los comparadores descritos previamente refleja la práctica actual en Colombia para la prevención de la cistitis hemorrágica inducida por oxazofosfamidias. La N-acetilcisteína fue seleccionada como comparador dado que posee autorización del INVIMA para su comercialización en el país, independientemente de su indicación aprobada y su estatus actual de cobertura en el POS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo</li> <li>▪ No mesna</li> </ul> <p>A pesar de la existencia de un comparador activo (N-acetilcisteína), para esta evaluación se consideró pertinente incluir las comparaciones frente a placebo y no mesna, en razón a que a la fecha no existen nuevas opciones farmacológicas comparables para la indicación de interés. Se aclara que el uso de un grupo control con placebo o no mesna, no necesariamente significa que los pacientes no hubiesen recibido algún tipo de intervención.</p>
<p><b>Desenlaces</b> (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que son atribuidos al uso de las tecnologías y son relevantes de examinar</p>	<p><u>Efectividad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cistitis hemorrágica (de cualquier gravedad)</li> <li>▪ Hematuria (de cualquier tipo y gravedad)</li> </ul> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Eventos adversos (de cualquier tipo y gravedad).</p> <p>Para cada uno de los desenlaces se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios seleccionados.</p> <p>Estos desenlaces fueron seleccionados sin conocer <i>a priori</i> la magnitud, dirección y significancia estadística de los efectos.</p>
<p><b>Tiempo</b></p>	<p>El mayor tiempo de seguimiento según lo reportado en los estudios seleccionados.</p>

Tanto la intervención como los comparadores se consideraron en cualquier dosis, concentración, forma farmacéutica y vía de administración.

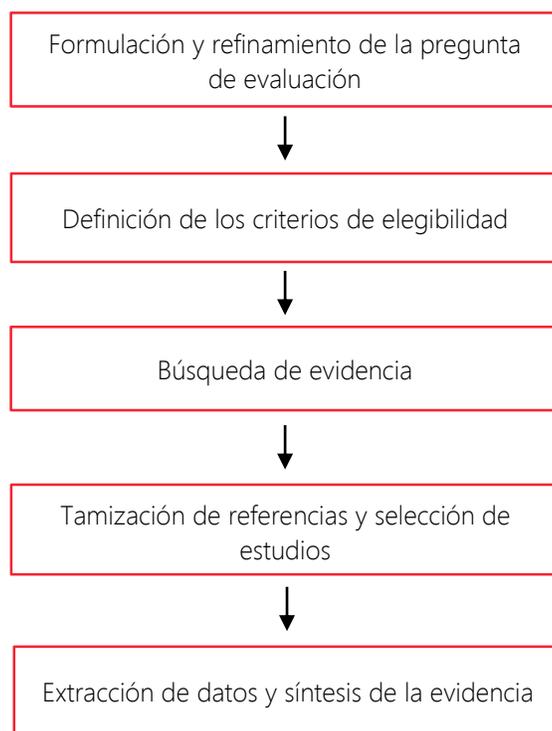


Subgrupos: la evidencia sobre la efectividad y seguridad se evaluó separadamente por edad (niños y adultos) y tipo de cáncer, sujeto a la disponibilidad de información en los estudios seleccionados.

### 3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (15). El protocolo de la evaluación fue publicado en la página web del IETS para recepción de comentarios del público en general. En esta etapa, no se identificaron problemas de fondo con la pregunta de evaluación ni con los métodos propuestos para la revisión.

A continuación se resumen las etapas que se siguieron para la evaluación:



El proceso de evaluación involucró distintos espacios de interacción, socialización y deliberación con diversos actores clave, según la metodología propuesta en el “Manual de participación y deliberación” del IETS (13), a fin de garantizar su legitimidad, transparencia y accesibilidad.

El presente reporte fue estructurado con base en la lista de chequeo para las evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud desarrollada por el IETS, que toma en cuenta los criterios de las herramientas AMSTAR (16), INAHTA (17), los principios propuestos por Drummond y cols. en el documento “*Key principles for the improved conduct of*

health technology assessments for resource allocation decisions" (18) y las recomendaciones del "Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud" del IETS (15).

### 3.1. Criterios de elegibilidad

La evidencia sobre la efectividad y seguridad se seleccionó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos en la Tabla 2, que fueron definidos a partir de la pregunta de evaluación.

**Tabla 2.** Criterios de elegibilidad de la evidencia sobre la efectividad y seguridad.

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Población, intervención, comparación, desenlaces, tiempo y subgrupos: ver alcance de la evaluación (Tabla 1).</li> <li>▪ Estudios:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o de estudios observacionales, incluyendo revisiones con o sin meta-análisis (en parejas "pairwise", indirecto o en red). Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que los estudios correspondan a revisiones sistemáticas (19). En caso de no identificar evidencia en las fuentes señaladas, se acudirá a ensayos clínicos.</li> <li>- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, adicionalmente, los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.</li> <li>- Idioma de publicación: inglés o español.</li> <li>- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.</li> <li>- Fecha de publicación: últimos cinco años. Este rango de fecha de publicación se seleccionó considerando que la sobrevida media de una revisión sistemática libre de signos para requerir una actualización es 5.5 años (20).</li> <li>- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (meta-análisis) a partir de estudios con un mismo diseño, que sean atribuibles específicamente a la tecnología de interés para al menos una comparación y un desenlace.</li> </ul> </li> </ul>
Criterios de exclusión	Ninguno

### 3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre la efectividad y seguridad para las comparaciones y población definidas según la pregunta PICO. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (19). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

#### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily Update* y OLDMEDLINE (plataforma Ovid), EMBASE (Elsevier), *Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR* (plataforma Wiley), *Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE* (plataforma Wiley) y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en el término clave “mesna”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La sintaxis de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. El algoritmo de búsqueda se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas (21). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Se realizó una búsqueda específica de ensayos clínicos publicados entre los años 2007-2015, a través del *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma Wiley). Esta búsqueda obedeció a que la revisión de Carless y cols. (22) seleccionada como fuente principal de evidencia, presentó una búsqueda de literatura que a la fecha se encuentra desactualizada (hasta el año 2007).

Las búsquedas se realizaron en octubre del año 2015, sin restricción de idioma. Sus resultados fueron limitados a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años. Cuando la búsqueda correspondió a ensayos clínicos, las estrategias no tuvieron restricción temporal (Anexo 2).

### 3.2.2. Métodos de búsqueda complementarios

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda manual en bola de nieve basada en la revisión de los listados de referencias bibliográficas correspondientes. Esta estrategia se complementó con una búsqueda de publicaciones relacionadas empleando la herramienta "*Related citations in PubMed*".

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que pudiesen cumplir los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación.

Para complementar la información sobre la seguridad del mesna, se llevó a cabo una revisión de reportes adversos en la etapa post-clínica (vigilancia post-comercialización), a través de la base de datos PharmaPendium™ (Elsevier) (23).

### 3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico para su actualización. Cada listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (24).

## 3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (MD y JF) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso, y en última instancia por un tercer revisor (EP).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (MD) verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta etapa de la evaluación fueron descritos mediante un diagrama de flujo PRISMA (24).

### 3.4. Evaluación de la calidad de los estudios

Para los ensayos clínicos se utilizó la valoración del riesgo de sesgos o el puntaje de calidad reportado en las revisiones sistemáticas.

### 3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Un revisor (MD) realizó la extracción de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés, a partir de lo reportado en las publicaciones originales de aquellas revisiones sistemáticas priorizadas con base en tres criterios: calidad con AMSTAR, volumen de evidencia para las comparaciones y desenlaces de interés, y fecha de publicación. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, incluyendo las características clave de los estudios y su calidad, mediante un formato estándar en Word® 2010.

Cuando los estudios disponibles no reportaron medidas de asociación, se emplearon frecuencias absolutas/relativas, medidas de tendencia central o información cualitativa sobre la existencia de diferencias estadísticas, para describir los efectos de las tecnologías de acuerdo con lo reportado en las publicaciones originales, teniendo presente, que estos datos no representan la magnitud del efecto comparativo entre las intervenciones, pues no son medidas de la fuerza de asociación entre una exposición y un desenlace. Los valores de significancia estadística se extrajeron y presentaron siempre que estuvieron disponibles en los estudios consultados.

En algunos casos se contactó a los autores de los estudios para resolver dudas sobre los datos publicados. Si existieron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta únicamente el reporte con la fecha de publicación más reciente. De no estar disponible la información para alguna comparación/desenlace en las revisiones sistemáticas, los hallazgos se extrajeron directamente de los estudios primarios.

Un revisor (JF) realizó un control de calidad, confrontando los datos incluidos en las tablas de evidencia con los resultados presentados en las publicaciones originales de los estudios citados.

### 3.6. Análisis estadístico

Se exploró combinar las estimaciones individuales de efectividad a través de meta-análisis de comparaciones en parejas, sin embargo, esto no fue posible debido a que existen diferencias significativas en las definiciones empleadas por los estudios para los distintos desenlaces.

### 3.7. Evaluación de la relación beneficios-riesgos (balance de los efectos)

Se solicitó a los expertos clínicos y representantes de los pacientes involucrados en esta evaluación, que valoraran cualitativamente el balance entre los beneficios y riesgos identificados

con el uso del mesna frente a sus comparadores, para la indicación objeto de esta evaluación. Con este fin, se empleó una escala de cinco categorías, adaptada de la herramienta *iEtD* (*interactive Evidence to Decision frameworks*), formato decisiones de cobertura del proyecto *DECIDE* (*Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practices Based on Evidence*) (25). Las categorías de la escala fueron: favorece a la tecnología de interés, favorece a los comparadores, no favorece a la tecnología de interés ni a sus comparadores, desconocido y varía.

La opinión de los participantes se obtuvo mediante consulta virtual y presencial. En este ejercicio, los participantes tuvieron en cuenta las conclusiones sobre la efectividad y seguridad para las distintas comparaciones y desenlaces definidos *a priori*, bajo la consideración que algunos resultados podrían tener mayor importancia o preferencia para los pacientes, entre otros aspectos relevantes. Cada participante indicó la categoría de la escala que a su juicio, describía más apropiadamente la relación de los efectos clínicos deseables e indeseables. La categoría reportada en este informe, correspondió a aquella que fue seleccionada por la mayoría de los actores consultados.

### 3.8. Diferencias entre el protocolo y la evaluación

Se excluyó el argimesna como comparador, por no encontrarse autorizado para su comercialización en el país, según información del INVIMA.

Dado que la gravedad de la CH incluye diferentes grados de sangrado, se consideró pertinente incluir el desenlace hematuria como un evento estrechamente relacionado.

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda, tamización y selección de estudios

En la búsqueda de revisiones sistemáticas se identificaron un total de 26 referencias, para una selección final de tres publicaciones (22, 26, 27), que correspondieron a revisiones narrativas. Respecto a la búsqueda de ensayos clínicos, se hallaron 116 referencias de las cuales no hubo ningún estudio elegible. El flujo de referencias y artículos revisados se describe en detalle en las Figuras 2 y 3.

Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada y el listado de los estudios incluidos se presentan en los Anexos 2 y 3, respectivamente.

### 4.2. Calidad de los estudios y síntesis de la evidencia

De las cinco revisiones narrativas incluidas (22, 26-29), se extrajeron datos únicamente de Carless y cols. (22) del año 2009. La publicación de Carless y cols. (22) por tratarse de una revisión narrativa, no aplicó para la evaluación de calidad con la herramienta AMSTAR. No obstante, esta revisión tiene varios elementos destacables desde el punto de vista metodológico, que soportan su uso como estudio base para la síntesis de evidencia presentada en esta evaluación, entre ellos, una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, la descripción de aspectos metodológicos de algunos estudios y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos (Anexo 4). De esta revisión, solo se tuvo en cuenta los datos derivados de los ensayos controlados aleatorizados y de los ensayos cruzados (*crossover trials*).

Las revisiones de Siu y cols. (26) del año 1998, Links y cols. (29) del año 1999 y Haselberger y cols. (27) del año 1995 no fueron consideradas para la síntesis de evidencia por tener una fecha de publicación mayor a 5 años. Por su parte, la revisión de Hanly y cols. (28) del año 2013 no se tuvo en cuenta debido a que no contó con una búsqueda de literatura.

Cuando fue necesario, la evidencia proveniente de la revisión de Carless y cols. (22), se complementó a partir de lo reportado directamente por los siguientes ensayos clínicos incluidos en dicha revisión: Araujo y cols. (30), Shepherd y cols. (3), Hows y cols. (31), Bedi y cols. (32), Vose y cols. (33), Legha y cols. (34), Fukuoka y cols. (35), Henslee y cols. (36), Bryant y cols. (37) y Sakurai y cols. (38).

En resumen, los resultados de efectividad y seguridad de la presente evaluación se basan en una revisión narrativa (22) y diez ensayos clínicos cabeza a cabeza (3, 30-38), nueve de ellos aleatorizados (3, 30-36, 38), para un total aproximado de 787 pacientes.

#### 4.3. Efectividad y seguridad

En las Tablas 3 y 4 se presentan las estimaciones sobre la efectividad y seguridad comparativas del mesna para la prevención de CH, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias, junto con las características y calidad de los estudios correspondientes.

Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia - Búsqueda de revisiones sistemáticas.

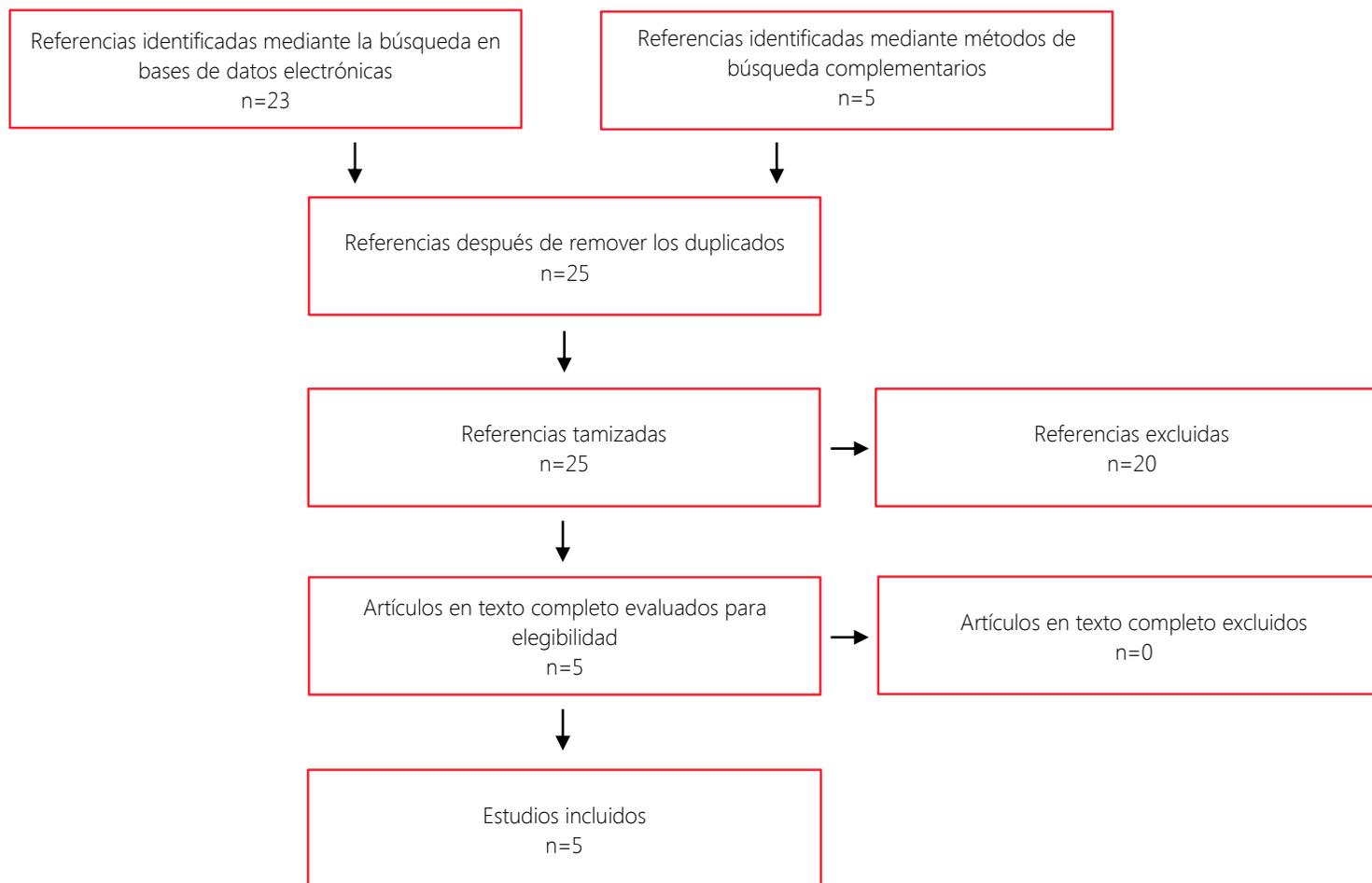
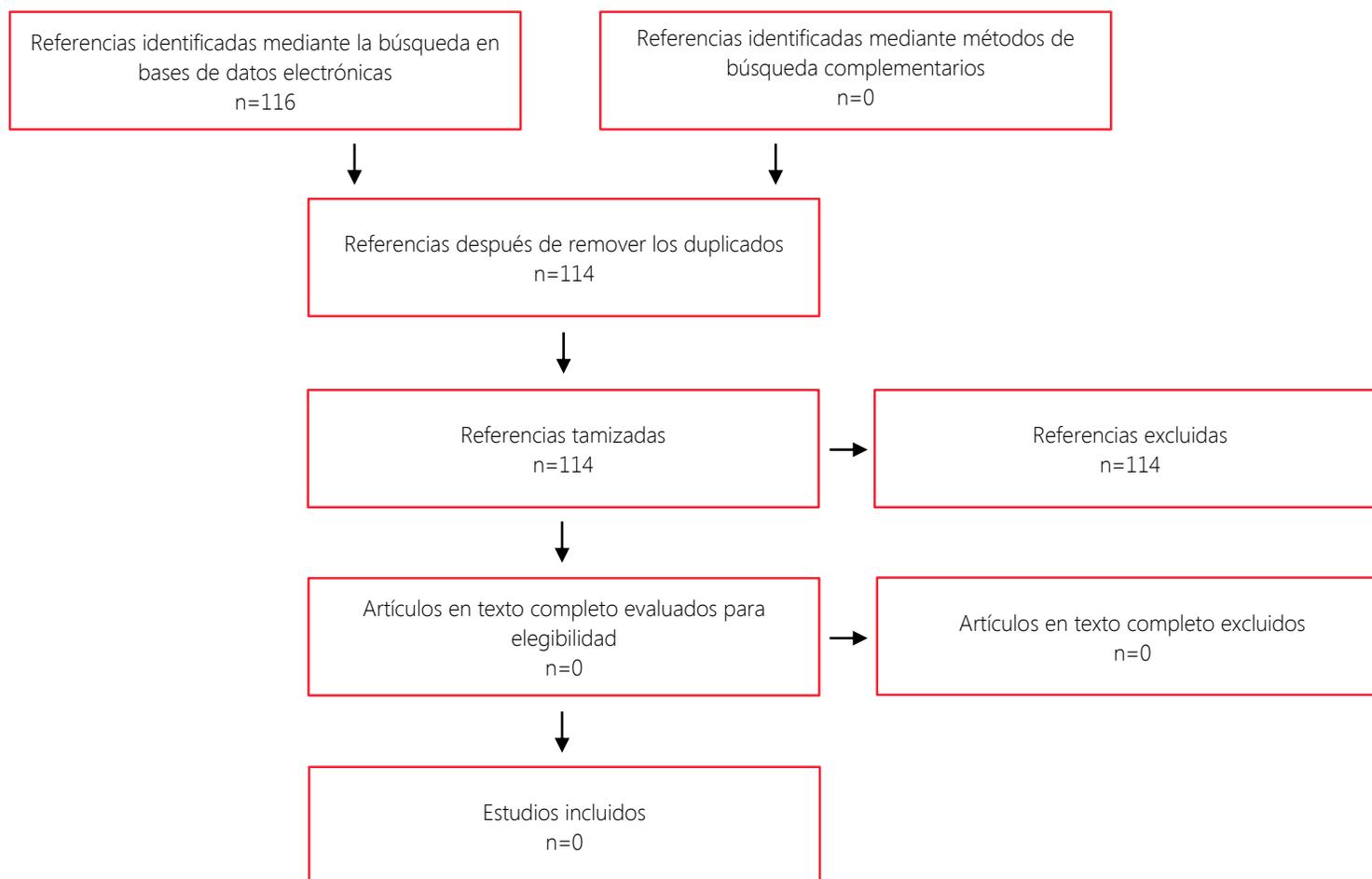


Figura 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia - Búsqueda de ensayos clínicos.



**Tabla 3.** Efectividad comparativa del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias (ifosfamida o ciclofosfamida).

Comparación: mesna (vía oral) vs. ingesta elevada de líquidos y diuresis forzada				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes entre 38-72 años de edad con cáncer de pulmón no operable, tipo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células no escamosas (adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células grandes), tratados con ifosfamida (n=70)	<p>Mesna (vía oral) (n=45) Cistitis: 4/88* (4,5 %) Microhematuria: 10/88* (11,4 %)</p> <p>Ingesta elevada de líquidos y diuresis forzada (n=25) Cistitis: 38/50* (76,0 %) Microhematuria: 10/50* (20,0 %) Macrohematuria: 26/50* (52,0 %) Global (cistitis y hematuria): p&lt;0,0001</p>	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo, unicéntrico 1983; Argentina	<p>Araujo y cols. (30) incluido en Carless y cols. (22)</p> <p>Calidad de la revisión: no evaluable<sup>1</sup></p> <p>Riesgo de sesgos: no reportado</p>
Comparación: mesna vs. diuresis salina forzada (hiperhidratación)				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes entre 13-61 años de edad con leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma y otros, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea (n=100)	<p>Mesna (n=51) Hematuria menor: 14/40 (35,0 %) Hematuria consistente: 8/40 (20,0 %) Hematuria severa: 33 % Cistitis hemorrágica severa: 5/40 (12,5 %)</p> <p>Diuresis salina forzada (hiperhidratación) (n=49) Hematuria menor: 19/40 (47,5 %) Hematuria consistente: 5/40 (12,5 %) Hematuria severa: 20 % (p=0,31) Cistitis hemorrágica severa: 3/40 (7,5 %) (p=0,71)</p> <p>Análisis por protocolo</p>	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1991; Canadá	<p>Shepherd y cols. (3) incluido en Carless y cols. (22)</p> <p>Calidad de la revisión: no evaluable<sup>1</sup></p> <p>Riesgo de sesgos: no reportado</p>

Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. diuresis forzada				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes entre 3-44 años de edad con leucemia o anemia aplásica, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea (n=61)	Mesna (vía intravenosa) (n=34) Microhematuria: 10/32 (31,3 %) Macrohematuria: 4/32 (12,5 %)  Diuresis forzada (n=27) Microhematuria: 8/26 (30,8 %) Macrohematuria: 9/26 (34,6 %) (p<0,05)  Análisis por protocolo	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo, unicéntrico 1984; Reino Unido	Hows y cols. (31) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado
Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. diuresis forzada				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes con leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea (n=147)	Mesna (vía intravenosa) (n=71) Cistitis hemorrágica: 19/71 (26,8 %)  Diuresis forzada (n=76) Cistitis hemorrágica: 18/76 (23,7 %) (p=0,41)  Análisis por intención a tratar	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1995; EE.UU.	Bedi y cols. (32) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado

Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. irrigación vesical continua				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes entre 19-60 años de edad con linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda y tumores misceláneos, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea o trasplante periférico de células madre (n=200)	<p>Mesna (vía intravenosa) (n=103)</p> <p>Hematuria grado 1: 18 % Hematuria grado 2: 17 % Hematuria grado 3: 10 % Hematuria grado 4: 8 % Hematuria grado 3-4 (cistitis hemorrágica): 18 % Hematuria de cualquier grado: 53 %</p> <p>Irrigación vesical continua (n=97)</p> <p>Hematuria grado 1: 26 % Hematuria grado 2: 32 % Hematuria grado 3: 13 % Hematuria grado 4: 5 % Hematuria grado 3-4 (cistitis hemorrágica): 18 % (p&gt;0,05) Hematuria de cualquier grado: 76 % (p=0,007)</p>	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1993; EE.UU.	<p>Vose y cols. (33) incluido en Carless y cols. (22)</p> <p>Calidad de la revisión: no evaluable<sup>1</sup></p> <p>Riesgo de sesgos: no reportado</p>
Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. N-acetilcisteína (vía intravenosa)				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes con sarcoma (leiomiosarcoma, osteosarcoma, sarcoma no clasificado, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing), tratados con ifosfamida (n=62)	<p>Mesna (vía intravenosa) (n=31)</p> <p>Hematuria grado 2: 2/31 (6,5 %) Hematuria grado 3: 0/31 (0,0 %) Hematuria severa: un caso</p> <p>N-acetilcisteína (vía intravenosa) (n=31)</p> <p>Hematuria grado 2: 4/31 (12,9 %) Hematuria grado 3: 5/31 (16,1 %) Hematuria grado 3-4: 29 % (p&lt;0,04) Hematuria severa: seis casos</p> <p>Análisis por intención a tratar</p>	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1990; lugar no especificado	<p>Legha y cols. (34) incluido en Carless y cols. (22)</p> <p>Calidad de la revisión: no evaluable<sup>1</sup></p> <p>Riesgo de sesgos: no reportado</p>

Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. placebo				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes entre 28-79 años de edad con cáncer de pulmón (carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, coriocarcinoma y cáncer de pulmón secundario), tratados con ifosfamida (n=101)	<p>Mesna (vía intravenosa) (n=45)                      Hematuria leve: 0/45 (0,0 %)                      Hematuria moderada: 1/45 (2,2 %)                      Hematuria severa: 2/45 (4,4 %)                      Hematuria moderada-severa: 6,7 %</p> <p>Placebo (n=46)                      Hematuria leve: 4/46 (8,7 %)                      Hematuria moderada: 4/46 (8,7 %)                      Hematuria severa: 11/46 (23,9 %)                      Hematuria moderada-severa: 32,6 % (p=0,0008)</p> <p>Análisis por intención a tratar</p>	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo, multicéntrico 1991; Japón	<p>Fukuoka y cols. (35) incluido en Carless y cols. (22)</p> <p>Calidad de la revisión: no evaluable<sup>1</sup></p> <p>Riesgo de sesgos: no reportado</p>
Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. placebo				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes de 29,6-30,7 años de edad promedio con leucemia mieloide crónica, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda y mielodisplasia con transformación leucémica, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea (n=25)	<p>Mesna (vía intravenosa) (n=13)                      Cistitis hemorrágica durante los primeros cinco días después de recibir ciclofosfamida: 1 paciente                      Cistitis hemorrágica retardada: 8/13 (61,5 %)</p> <p>Placebo (n=12)                      Cistitis hemorrágica retardada: 5/12 (41,7 %) (p&gt;0,05)</p> <p>Seguimiento a tres meses                      Análisis por intención a tratar</p>	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1988; lugar no especificado	<p>Henslee y cols. (36) incluido en Carless y cols. (22)</p> <p>Calidad de la revisión: no evaluable<sup>1</sup></p> <p>Riesgo de sesgos: no reportado</p>

Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. no mesna				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes con carcinoma broncogénico avanzado, tratados con ifosfamida (n=8)	Mesna (vía intravenosa) (n=8) Hematuria: 1/8 (12,5 %)  No mesna (n=8) Hematuria: 7/8 (87,5 %)  Análisis por intención a tratar	1 ensayo clínico cruzado, unicéntrico 1980; Reino Unido	Bryant y cols. (37) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado
Comparación: mesna vs. no mesna				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Cistitis hemorrágica o hematuria	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, tratados con ifosfamida (n=13)	Mesna (n=10) Macrohematuria: 1/10 (10,0 %)  No mesna (n=10) Macrohematuria: 7/10 (70,0 %) (p<0,025)  Análisis por intención a tratar	1 ensayo aleatorizado cruzado, unicéntrico 1986; Japón	Sakurai y cols. (38) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado

ECA: ensayo controlado aleatorizado; NR: dato no reportado; n: tamaño de muestra.

Notas:

<sup>1</sup> La publicación de Carless y cols. (22) por tratarse de una revisión narrativa, no aplicó para la evaluación de calidad con la herramienta AMSTAR.

\* Este dato corresponde a la incidencia por ciclos de quimioterapia.

- El tamaño de muestra reportado en la columna población, corresponde al total de pacientes aleatorizados/reclutados en cada estudio.
- Los valores de "p" reportados informan sobre la existencia de diferencias estadísticas entre las intervenciones, con base en un punto de corte para establecer la significancia estadística (por lo general del 5 %), más no brindan información acerca del tamaño de los efectos.

- Respecto a los porcentajes que se presentan en esta tabla, son datos de carácter netamente descriptivo. No representan la magnitud del efecto comparativo entre las intervenciones, pues no son medidas de la fuerza de asociación entre una exposición y un desenlace. En todo caso deben interpretarse con relación a su denominador.

**Tabla 4.** Seguridad comparativa del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias (ifosfamida o ciclofosfamida).

Comparación: mesna (vía oral) vs. ingesta elevada de líquidos y diuresis forzada				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Eventos adversos	Pacientes entre 38-72 años de edad con cáncer de pulmón no operable, tipo carcinoma de células escamosas y carcinoma de células no escamosas (adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células grandes), tratados con ifosfamida (n=70)	Mesna (vía oral) (n=45) Diarrea moderada: 6/88*  Ingesta elevada de líquidos y diuresis forzada (n=25) Diarrea moderada: 0/50* (p<0,02)	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo, unicéntrico 1983; Argentina	Araujo y cols. (30) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado
Comparación: mesna vs. diuresis salina forzada (hiperhidratación)				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Eventos adversos	Pacientes entre 13-61 años de edad con leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, mieloma y otros, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea (n=100)	Mesna (n=51) Diuresis salina forzada (hiperhidratación) (n=49)  No fueron observados efectos adversos significativos en ambos grupos. No hubo episodios de rechazo del trasplante en cualquiera de los cien pacientes.	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1991; Canadá	Shepherd y cols. (3) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado

Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. diuresis forzada				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Eventos adversos	Pacientes entre 3-44 años de edad con leucemia o anemia aplásica, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea (n=61)	Mesna (vía intravenosa) (n=34) Diuresis forzada (n=27)  El uso del mesna no fue asociado con efectos adversos específicos.	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo, unicéntrico 1984; Reino Unido	Hows y cols. (31) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado
Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. irrigación vesical continua				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Eventos adversos	Pacientes entre 19-60 años de edad con linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda y tumores misceláneos, tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea o trasplante periférico de células madre (n=200)	Mesna (vía intravenosa) (n=103) Infección urinaria bacteriana o fúngica: 14 % Restricción de movimiento, espasmos vesicales o disconfort moderado o severo: 2 %  Irrigación vesical continua (n=97) Infección urinaria bacteriana o fúngica: 27 % Restricción de movimiento, espasmos vesicales o disconfort moderado o severo: 84 %  No hubo diferencias en la frecuencia de náuseas, vómito, diarrea o dolor de cabeza entre los dos grupos de tratamiento.	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo 1993; EE.UU.	Vose y cols. (33) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado

Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. placebo				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Eventos adversos	Pacientes entre 28-79 años de edad con cáncer de pulmón (carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, coriocarcinoma y cáncer de pulmón secundario), tratados con ifosfamida (n=101)	Mesna (vía intravenosa) (n=45) Placebo (n=46)  No fueron observados efectos adversos atribuidos al mesna.	1 ensayo controlado aleatorizado en paralelo, multicéntrico 1991; Japón	Fukuoka y cols. (35) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado
Comparación: mesna (vía intravenosa) vs. no mesna				
Desenlace	Población	Resumen de los hallazgos	Tipo de estudio (diseño) Fecha y lugar	Fuente y calidad de los estudios
Eventos adversos	Pacientes con carcinoma broncogénico avanzado, tratados con ifosfamida (n=8)	Mesna (vía intravenosa) (n=8) No mesna (n=8)  Se reportó un caso de infección urinaria con mesna.	1 ensayo clínico cruzado, unicéntrico 1980; Reino Unido	Bryant y cols. (37) incluido en Carless y cols. (22)  Calidad de la revisión: no evaluable <sup>1</sup>  Riesgo de sesgos: no reportado

ECA: ensayo controlado aleatorizado; NR: dato no reportado; n: tamaño de muestra.

Notas:

\* Este dato corresponde a la incidencia por ciclos de quimioterapia.

- Respecto a los porcentajes que se presentan en esta tabla, son datos de carácter netamente descriptivo. No representan la magnitud del efecto comparativo entre las intervenciones, pues no son medidas de la fuerza de asociación entre una exposición y un desenlace. En todo caso deben interpretarse con relación a su denominador.

Como se reporta en la revisión de Siu y cols. (26), soportada por la revisión de Links y cols. (29), los efectos adversos de la profilaxis con mesna son poco frecuentes, sin embargo cuando este medicamento se administra oralmente se asocia con efectos gastrointestinales que incluyen náuseas, vómito y dolor abdominal tipo cólico. Siu y cols. (26) sugieren que las náuseas y el vómito reportado con el uso del mesna es probablemente secundario al sabor desagradable de la solución oral del mesna (sabor a sulfuro), lo cual puede ser minimizado al diluir el mesna en jugo o una bebida carbonatada. La disponibilidad de mesna en tabletas ha obviado esta práctica y mejora su tolerabilidad. Siu y cols. (26) afirman que los efectos adversos asociados con mesna son generalmente menores con dosis intravenosas, especialmente a las dosis rutinariamente administradas. Los eventos adversos reportados con mesna por vía intravenosa incluyen diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, fatiga, dolor en las extremidades y articulaciones, depresión, hipotensión, taquicardia y rash cutáneo. Entre las reacciones de hipersensibilidad que han sido atribuidas al mesna se encuentran: rash, fiebre, náuseas, edema facial o periorbital, ulceración de membranas mucosas y taquicardia. Siu y cols. (26) describen que las reacciones alérgicas consistentes en prurito y urticaria han sido reportadas rara vez tras la administración del mensa intravenoso.

#### **Farmacovigilancia post-comercialización**

De acuerdo con la información suministrada por PharmaPendium™ (consulta realizada el 24/11/2015) (23) los diez eventos adversos de mayor frecuencia reportados con mesna en la etapa post-clínica son (número de casos): neutropenia febril (21), vómito (17), pirexia (15), encefalopatía (14), náuseas (10), neutropenia (9), anemia (8), convulsión (7), disnea (7), hematuria (7), pancitopenia (7), falla renal (7), diarrea (6), eritema (6), leucopenia (6), reacción anafiláctica (5), estado de confusión (5), deshidratación (5), mareo (5), disminución de la hemoglobina (5), hipersensibilidad (5), hipotensión (5), disminución del recuento de plaquetas (5), prurito (5), acidosis tubular renal (5), síndrome de Stevens-Johnson (5) y urticaria (5).

## 5. Discusión

La presente evaluación de tecnología sintetizó de forma sistemática la evidencia de mejor calidad disponible a la fecha, sobre la efectividad y seguridad comparativas del mesna para la prevención de CH, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias (ifosfamida o ciclofosfamida). Esto como apoyo para la toma de decisiones relacionadas con la cobertura de tecnologías en el plan obligatorio de salud, en donde la evidencia de investigación es una de muchas consideraciones.

Un aspecto por destacar del mesna, es que esta tecnología se encuentra incluida en el listado de medicamentos esenciales de la OMS. Al respecto, el comité de la OMS admitió que la evidencia para la eficacia del mesna en la reducción de la incidencia de urotoxicidad asociada con la quimioterapia con ifosfamida o ciclofosfamida, no fue concluyente. Aunque la evidencia actual es ambigua, el estándar de cuidado actual es el uso del mesna como terapia adyuvante. Reconociendo esto, el comité de la OMS recomendó su inclusión en la lista modelo. El mesna se encuentra incluido en el listado de medicamentos esenciales de la OMS (2015), para las indicaciones de tumor testicular y ovárico de células germinales, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma y sarcoma de Ewing (12).

Algunos estudios farmacocinéticos han mostrado que el mesna no interfiere con el metabolismo de la ifosfamida o con la acción quimioterapéutica de sus metabolitos. Cuando el mesna es administrado intravenoso se logra rápidamente altos niveles de sulfhidrilo en orina, y los metabolitos urotóxicos de la ifosfamida son rápidamente detoxificados (30). Se ha demostrado que el mesna no interfiere con el metabolismo de la isofosfamida o sus metabolitos anti-tumorales activos. El efecto protector del mesna es directo sólo contra los tejidos normales y no contra el tumor. Hay muchas razones para suponer que el mesna puede igualmente proteger contra el daño urotelial inducido por la ciclofosfamida, ya que su mecanismo de toxicidad es idéntico a la ifosfamida. Por lo tanto, el mesna podría permitir que la isofosfamida y ciclofosfamida sean administradas sin riesgo de toxicidad endotelial a dosis convencionales y altas, y así incrementar su efectividad clínica (37).

El mesna es un medicamento esencial, de uso rutinario en población pediátrica con cáncer que recibe quimioterapia. La no disponibilidad de este medicamento en el plan de beneficios en salud, constituye una barrera importante de acceso al tratamiento para los pacientes con cáncer. Actualmente, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, no existen protocolos de tratamiento del cáncer en pediatría que no incluyan el uso del mesna.

Dado que el mesna es administrado conjuntamente con ifosfamida y ciclofosmida, que se combinan a menudo con otros medicamentos de quimioterapia (regímenes de quimioterapia como MINE; mitoxantrona, ifosfamida, mesna, etopósido), en terapia inicial y de mantenimiento que implica la administración intravenosa de estos dos agentes citotóxicos oxazafosforina

requiere instalaciones especializadas capaces de la entrega de estos medicamentos de una manera segura y efectiva por personal debidamente calificado (22).

Para esta evaluación de tecnología no se identificaron revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta de interés. Sin embargo, se dispuso del trabajo de Carless y cols. (22), una revisión narrativa publicada como reporte técnico (literatura gris), que cuenta con elementos destacables desde el punto de vista metodológico, entre ellos, una búsqueda sistemática, exhaustiva y actualizada de ensayos controlados aleatorizados, incluyendo una descripción detallada de los efectos comparativos del mesna como agente profiláctico de CH en pacientes con diferentes tipos de cáncer.

Esta evaluación de tecnología además de presentar evidencia de estudios con comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre el mesna y la N-acetilcisteína, también incluyó datos de estudios que han evaluado la efectividad y seguridad del mesna comparada con controles no activos (cuidado estándar o placebo). Esta comparación que podría ser objetada por el principio del *equipoise*, se justificó teniendo en cuenta que a la fecha no existen nuevas opciones farmacológicas comparables con el mesna para la profilaxis de la CH, además, la mayoría de estudios clínicos publicados no han contado con controles activos, y es poco probable el desarrollo de nuevos ensayos en este campo.

Una limitación importante de los resultados de esta evaluación, es que no hay estimaciones que permitan establecer una asociación causal entre el mesna y su efectividad o seguridad. Otras limitaciones de la evidencia disponible están relacionadas con el tamaño de muestra y la calidad metodológica de los ECA revisados, razón por la cual se recomienda que los resultados de esta evaluación sean interpretados con precaución.

## 6. Conclusiones

### Volumen y calidad de la evidencia

Las conclusiones que se presentan a continuación, se basan en los hallazgos de una revisión narrativa y diez ensayos clínicos cabeza a cabeza, nueve de ellos aleatorizados, para un total aproximado de 787 pacientes.

### Efectividad y seguridad

Efectividad comparativa del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidias (ifosfamida o ciclofosfamida):

- En adultos con cáncer de pulmón tratados con ifosfamida, el mesna tiene mayor efectividad para prevenir la cistitis y hematuria que la ingesta elevada de líquidos más diuresis forzada. En la misma población, el mesna es más efectivo que el placebo como prevención de la hematuria moderada-severa.
- En pacientes con cáncer de pulmón tratados con ifosfamida, resulta más efectivo el mesna que no administrar este medicamento para prevenir la aparición de macrohematuria.
- El mesna en comparación con la diuresis forzada, es más efectivo para la prevención de macrohematuria, en niños y adultos con neoplasias hematológicas tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea.
- En adultos con neoplasias hematológicas, cáncer de mama y tumores misceláneos tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea o trasplante periférico de células madre, el mesna es más efectivo comparado con la irrigación vesical continua para la prevención de hematuria de cualquier grado.
- El mesna ha demostrado ser más efectivo que la N-acetilcisteína como medida preventiva de hematuria grado 3-4, en pacientes con diversos tipos de sarcoma tratados con ifosfamida.
- Al comparar el mesna y la diuresis salina forzada (hiperhidratación) no existen diferencias en su efectividad para la prevención de hematuria severa y cistitis hemorrágica severa, en niños y adultos con malignidades hematológicas tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea.
- En pacientes con neoplasias hematológicas tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea, no difiere la efectividad del mesna comparada con diuresis forzada respecto a la prevención de cistitis hemorrágica.
- Entre el mesna y el placebo su efectividad es similar en cuanto a la prevención de cistitis hemorrágica retardada, en adultos con malignidades hematológicas tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea.
- En adultos con neoplasias hematológicas, cáncer de mama y tumores misceláneos tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea o trasplante periférico de células madre, la efectividad del mesna comparada con la irrigación vesical continua es similar respecto a la incidencia de cistitis hemorrágica.

Seguridad comparativa del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidas (ifosfamida o ciclofosfamida):

- En adultos con neoplasias hematológicas, cáncer de mama y tumores misceláneos tratados con ciclofosfamida y sometidos a trasplante de médula ósea o trasplante periférico de células madre, el perfil de seguridad del mesna es similar en comparación con la irrigación vesical continua, en términos de la incidencia de náuseas, vómito, diarrea y dolor de cabeza.
- Respecto a la ocurrencia de diarrea moderada, el mesna resulta menos seguro que la ingesta elevada de líquidos más diuresis forzada, en adultos con cáncer de pulmón tratados con ifosfamida.
- A pesar de que no existen muchos estudios sobre la seguridad comparada del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidas, la evidencia de tipo descriptivo sugiere que es un medicamento seguro, dado que los efectos adversos relacionados son poco frecuentes. Sin embargo, cuando el mesna se administra oralmente, se asocia con eventos adversos gastrointestinales que incluyen náuseas, vómito y dolor abdominal tipo cólico.

#### Evaluación de la relación beneficios-riesgos (balance de los efectos)

La evidencia identificada en esta evaluación de tecnología, muestra efectos mixtos en la efectividad y seguridad del mesna para la prevención de cistitis hemorrágica, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con oxazofosfamidas: algunos resultados de efectividad demuestran que este medicamento es superior a sus comparadores y para otros desenlaces resulta similar. Respecto a su seguridad, algunos datos indican que esta tecnología no representa diferencias frente a sus alternativas y en otros efectos muestra ser inferior.

A juicio de los expertos clínicos y representantes de los pacientes, el mesna tiene una relación favorable entre los beneficios y riesgos, esto sugiere que los efectos deseables con el uso de esta tecnología superan a los efectos indeseables.

### Referencias bibliográficas

1. Thompson A, Adamson A, Bahl A, Borwell J, Dodds D, Heath C, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. *Journal of Clinical Urology*. 2013 November 25, 2013.
2. Altayli E, Malkoc E, Alp BF, Korkmaz A. Prevention and treatment of cyclophosphamide and ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Mol Pathophysiol*. 2012;1(1):53-62.
3. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991 Nov;9(11):2016-20. PubMed PMID: 1941060. Epub 1991/11/01. eng.
4. Ribeiro R, Lima-Junior R, Leite C, Mota J, Macedo F, Lima M, et al. Chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis: pathogenesis, pharmacological approaches and new insights. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. 2012;2(2):95-112.
5. Action Cancer Care Ontario. Drug - Monograph - Mesna Cancer Care Ontario2015 [cited 2015 22/09/2015]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760>.
6. Lima MV, Ferreira FV, Macedo FY, Castro Brito GA, Ribeiro RA. Histological changes in bladders of patients submitted to ifosfamide chemotherapy even with mesna prophylaxis. *Cancer chemotherapy and pharmacology [Internet]*. 2007; 59(5):[643-50 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/450/CN-00576450/frame.html>.
7. Sweetman S. Martindale. The complete drug reference. 36TH edition ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. 3709 p.
8. WHO - Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2015 [cited 2015]. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
9. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C. [cited 2015]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
10. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [cited 2015]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
11. Micromedex® 1.0. Healthcare Series (electronic version) Greenwood Village, Colorado, USA: Truven Health Analytics; [2015]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.

12. Organización Mundial de la Salud. WHO Model List of Essential Medicines. 2015.
13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de participación y deliberación. Bogotá D.C. 2014.
14. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
15. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
16. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 19230606. Epub 2009/02/24. eng.
17. INAHTA. Listado de comprobación para informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2007. Available from: [http://www.inahta.org/upload/HTA\\_resources/HTA\\_checklist\\_instructions\\_Spanish.pdf](http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/HTA_checklist_instructions_Spanish.pdf).
18. Drummond MF, Schwartz JS, Jonsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *International journal of technology assessment in health care*. 2008 Summer;24(3):244-58; discussion 362-8. PubMed PMID: 18601792. Epub 2008/07/08. eng.
19. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 [updated March 2011] 2011.
20. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Garrity C, Rader T, et al. Updating Systematic Reviews. Technical Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0017.) AHRQ Publication No. 07-0087. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
21. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: [http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU\\_Hedges\\_home.aspx](http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx).
22. Carless PA. Proposal for the inclusion of mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) for the prevention of ifosfamide and cyclophosphamide (oxazaphosphorine cytotoxics) induced haemorrhagic cystitis. Geneva: World Health Organisation (WHO), 2009.
23. ELSEVIER. PharmaPendium®: Embase®; 2015.

24. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34. PubMed PMID: 19631507. Epub 2009/07/28. eng.
25. DECIDE (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence). iEtD interactive Evidence to Decision frameworks 2016. Available from: <http://ietd.epistemonikos.org/#/login>.
26. Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 1998 Mar;6(2):144-54. PubMed PMID: 9540174. Epub 1998/04/16. eng.
27. Haselberger MB, Schwinghammer TL. Efficacy of mesna for prevention of hemorrhagic cystitis after high-dose cyclophosphamide therapy. *The Annals of pharmacotherapy*. 1995 Sep;29(9):918-21. PubMed PMID: 8547741. Epub 1995/09/01. eng.
28. Hanly L. N-acetylcysteine as a chemoprotectant against ifosfamide nephrotoxicity; from mechanism to prevention. *Electronic Thesis and Dissertation Repository*. 2013;Paper 1483.
29. Links M, Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1999 Mar;57(3):293-308. PubMed PMID: 10193684. Epub 1999/04/08. eng.
30. Araujo CE, Tessler J. Treatment of ifosfamide-induced urothelial toxicity by oral administration of sodium 2-mercaptoethane sulphonate (MESNA) to patients with inoperable lung cancer. *European journal of cancer & clinical oncology*. 1983 Feb;19(2):195-201. PubMed PMID: 6402369. Epub 1983/02/01. eng.
31. Hows JM, Mehta A, Ward L, Woods K, Perez R, Gordon MY, et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomised study. *British journal of cancer*. 1984 Dec;50(6):753-6. PubMed PMID: 6437430. Pubmed Central PMCID: PMC1977002. Epub 1984/12/01. eng.
32. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 May;13(5):1103-9. PubMed PMID: 7738616. Epub 1995/05/01. eng.
33. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*

Society of Clinical Oncology. 1993 Jul;11(7):1306-10. PubMed PMID: 8315426. Epub 1993/07/01. eng.

34. Legha S, Papadopoulos N, Plager C, Usakewicz J, Salem P, Nicaise C. A comparative evaluation of the uroprotective effect of mercaptoethane sulfonate (mesna) and n-acetylcysteine (NAC) in sarcoma patients treated with ifosfamide. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. 1990;9:311.

35. Fukuoka M, Negoro S, Masuda N, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, et al. Placebo-controlled double-blind comparative study on the preventive efficacy of mesna against ifosfamide-induced urinary disorders. Journal of cancer research and clinical oncology. 1991;117(5):473-8. PubMed PMID: 1909700. Epub 1991/01/01. eng.

36. Henslee PJ, Parr MD, Romond EH, Messino MJ, Doukas MA, MacDonald JS. A randomized trial to determine the prophylactic benefit of 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) as a uroprotector in bone marrow transplantation (BMT). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. 1988;7(1155, March):297.

37. Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesnum) in patients with advanced carcinoma. Lancet (London, England). 1980 Sep 27;2(8196):657-9. PubMed PMID: 6106781. Epub 1980/09/27. eng.

38. Sakurai M, Saijo N, Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, et al. The protective effect of 2-mercapto-ethane sulfonate (MESNA) on hemorrhagic cystitis induced by high-dose ifosfamide treatment tested by a randomized crossover trial. Japanese journal of clinical oncology. 1986 Jun;16(2):153-6. PubMed PMID: 3090314. Epub 1986/06/01. eng.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes del mesna.

Fecha de la consulta: octubre del año 2015.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
INVIMA 2007 M- 009635 R- 2	UROMITEXAN 400 MG AMPOLLAS	Forma farmacéutica: Solución inyectable Concentración: 400mg Vía de administración: Parenteral, intravenosa Presentación: Ampolla de vidrio por 4 ml., en caja por 15 ampollas	Prevención de la toxicidad de las oxazofosfamidias (ciclofosfamida e isofosfamida) a nivel de las vías urinarias.	BAXTER ONCOLOGY GMBH.
INVIMA 2006M- 0005614	UROPROT® 400 MG/4 ML SOLUCION INYECTABLE	Forma farmacéutica: Solución inyectable Concentración: 400mg Vía de administración: Parenteral, intravenosa Presentación: Caja con 5 ampolletas de vidrio ámbar tipo i de 5 ml con 4 ml de solución	Prevención de la toxicidad de las oxazofosfamidias (ciclofosfamida e isofosfamida) a nivel de las vías urinarias.	LEMERY S.A. DE C.V.
INVIMA 2006M- 0006342	MEXNAIR 100 MG /ML INYECTABLE	Forma farmacéutica: Solución inyectable Concentración: 400mg Vía de administración: Parenteral, intravenosa Presentación: Caja x 3 y 10 amp x 2 ml cada una	Prevención de la toxicidad de las oxazofosfamidias (ciclofosfamida e isofosfamida) a nivel de las vías urinarias.	BIOTOSCANA FARMA S.A..
INVIMA 2014M- 0015383	MESNA X 400MG	Forma farmacéutica: Solución inyectable Concentración: 400mg Vía de administración: Parenteral, intravenosa Presentación: Caja x 5, 10 y 50 ampollas por 4ml	Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.	BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S
INVIMA 2013M- 0014153	MESNA 200 MG / 2 ML	Forma farmacéutica: Solución inyectable Concentración: 400mg	Para la prevención de la toxicidad del urotelio que incluye cistitis hemorrágica,	LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
		Vía de administración: Parenteral, intravenosa Presentación: Caja por 3, 100 y 100 ampollas en vidrio tipo I translucido	microhematuria y macrohematuria en pacientes tratados con ifosfamida y ciclofosfamida, en dosis consideradas urotóxicas.	

Anexo 2. Bitácoras de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios <i>In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations, Daily Update</i> y OLDMEDLINE)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07/10/2015
Rango de fecha de búsqueda	2009-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp Mesna/ (1132) 2 mesna.tw. (1216) 3 mesnum.tw. (16) 4 coenzyme m.tw. (500) 5 2-mercaptoethanesulphonate.tw. (14) 6 2-mercaptoethane sulphonate.tw. (31) 7 2-mercaptoethanesulfonate.tw. (107) 8 2 mercaptoethanesulfonate.tw. (107) 9 2 mercaptoethane sulfonate.tw. (103) 10 2 mercaptoethanesulfonic acid.tw. (66) 11 2 mercaptoethylsulfonic acid.tw. (0) 12 2 sulfoethyl mercaptan.tw. (0) 13 2 thioethanesulfonic acid.tw. (0) 14 or/1-13 (2089) 15 limit 14 to ("reviews (maximizes specificity)" and last 5 years) (3)
Referencias identificadas	3

Reporte de búsqueda electrónica No.2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	07/10/2015
Rango de fecha de búsqueda	2009-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones (máxima especificidad)
Estrategia de búsqueda (resultados)	1 exp mesna/ (5263) 2 mesna.tw. (1518) 3 mesnum.tw. (20) 4 coenzyme m.tw. (508) 5 2-mercaptoethanesulphonate.tw. (14) 6 2-mercaptoethane sulphonate.tw. (32) 7 2-mercaptoethanesulfonate.tw. (115) 8 2 mercaptoethanesulfonate.tw. (115) 9 2 mercaptoethane sulfonate.tw. (108) 10 2 mercaptoethanesulfonic acid.tw. (70) 11 2 mercaptoethylsulfonic acid.tw. (0) 12 2 sulfoethyl mercaptan.tw. (0) 13 2 thioethanesulfonic acid.tw. (0) 14 or/1-13 (5880) 15 limit 14 to ("reviews (maximizes specificity)" and last 5 years) (12)
Referencias identificadas	12

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> - CDSR <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/10/2015
Rango de fecha de búsqueda	2009-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones Cochrane (únicamente revisiones) y otras revisiones
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Mesna] explode all trees (78) #2 mesna:ti,ab (160) #3 mesnum:ti,ab (2) #4 'coenzyme m':ti,ab (118) #5 2-mercaptoethanesulphonate:ti,ab (0) #6 '2-mercaptoethane sulphonate':ti,ab (8) #7 2-mercaptoethanesulfonate:ti,ab (7) #8 '2 mercaptoethanesulfonate':ti,ab (7) #9 '2 mercaptoethane sulfonate':ti,ab (12) #10 '2 mercaptoethanesulfonic acid':ti,ab (0) #11 '2 mercaptoethylsulfonic acid':ti,ab (0) #12 '2 sulfoethyl mercaptan':ti,ab (0) #13 '2 thioethanesulfonic acid':ti,ab (0) #14 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (304) #15 #14 Publication Year from 2009 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Other Reviews (6)
Referencias identificadas	6

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	07/10/2015
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013. No hubo publicaciones del año 2009 o del año 2013 en adelante.
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(mh:(mesna)) OR (tw:(mesna)) OR (tw:("coenzima m")) OR (tw:(2-mercaptoetanosulfonato)) AND (instance:"regional") AND ( db:"LILACS") AND year_cluster:("2010" OR "2013")) (2)
Referencias identificadas	2

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i>
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	05/10/2015
Rango de fecha de búsqueda	2007-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 MeSH descriptor: [Mesna] explode all trees (78) #2 mesna:ti,ab (160) #3 mesnum:ti,ab (2) #4 'coenzyme m':ti,ab (118) #5 2-mercaptoethanesulphonate:ti,ab (0) #6 '2-mercaptoethane sulphonate':ti,ab (8) #7 2-mercaptoethanesulfonate:ti,ab (7) #8 '2 mercaptoethanesulfonate':ti,ab (7) #9 '2 mercaptoethane sulfonate':ti,ab (12) #10 '2 mercaptoethanesulfonic acid':ti,ab (0) #11 '2 mercaptoethylsulfonic acid':ti,ab (0) #12 '2 sulfoethyl mercaptan':ti,ab (0) #13 '2 thioethanesulfonic acid':ti,ab (0) #14 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (304) #15 #14 Publication Year from 2007 to 2015, in Trials (116)
Referencias identificadas	116

**Anexo 3.** Listado de estudios incluidos.

Carless PA. Proposal for the inclusion of mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) for the prevention of ifosfamide and cyclophosphamide (oxazaphosphorine cytotoxics) induced haemorrhagic cystitis. Geneva: World Health Organisation (WHO), 2009.

Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 1998 Mar;6(2):144-54. PubMed PMID: 9540174. Epub 1998/04/16. eng.

Links M, Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. Drugs. 1999 Mar;57(3):293-308. PubMed PMID: 10193684. Epub 1999/04/08. eng.

Haselberger MB, Schwinghammer TL. Efficacy of mesna for prevention of hemorrhagic cystitis after high-dose cyclophosphamide therapy. The Annals of pharmacotherapy. 1995 Sep;29(9):918-21. PubMed PMID: 8547741. Epub 1995/09/01. eng.

Hanly L. N-acetylcysteine as a chemoprotectant against ifosfamide nephrotoxicity; from mechanism to prevention. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 2013;Paper 1483.

Anexo 4. Criterios de la Cochrane para determinar si un estudio es una revisión sistemática.

Carless y cols. (22)	
Criterio	Valoración
Un conjunto de objetivos claramente establecidos, con criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos.	No
Una metodología explícita y reproducible.	No
Una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad.	Si
Una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, por ejemplo mediante la evaluación del riesgo de sesgos.	Si
Una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos.	Si
¿Es una revisión sistemática?	No

Justificación: el estudio no contó con un protocolo definido *a priori*; tampoco reportó información sobre las etapas de tamización y selección de la evidencia.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)



[@ietscolombia](#)

---