



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

SEGURO SOCIAL DE SALUD
ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUPOSITORIOS DE MESALAZINA EN
PACIENTES ADULTOS CON PROCTITIS O PROCTOSIGMOIDITIS
ULCERATIVA PARA LAS FASES AGUDAS Y DEL MANTENIMIENTO DE LA
REMISION**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Marzo, 2016



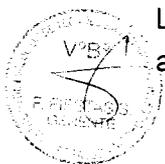
EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
4. Yuani Miriam Román Morillo – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
5. Maria Cecilia Cabrera Cabrejos – Medico Gastroenteróloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
6. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



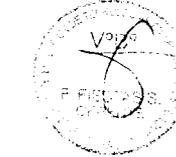
FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

ABREVIATURAS

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
ASA	Aminosalicilato
5-ASA	Ácido-5-aminosalicílico
 CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud
CU	Colitis Ulcerativa
DAI	Índice de Actividad de Enfermedad
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
 ECCO	Organización Europea de Crohn's y Colitis
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
 GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
MA	Meta-Análisis
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
OR	Odds Ratio
RS	Revisión Sistemática
SMC	Consortio Escocés de Medicinas
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
	A. ANTECEDENTES.....	6
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
III.	METODOLOGÍA.....	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV.	RESULTADOS.....	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
V.	DISCUSIÓN.....	21
VI.	CONCLUSIONES.....	23
VII.	RECOMENDACIONES.....	24
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
IX.	ANEXOS.....	27
	ANEXO N° 1. Condiciones de uso.....	27



I. RESUMEN

- La presente evaluación de tecnología evalúa la evidencia disponible a Febrero del 2016 para el uso de supositorios de mesalazina para pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión.
- La colitis ulcerativa es una enfermedad que genera inflamación a nivel de la mucosa del colon, pudiendo llegar a extenderse al área del recto. La inflamación que compromete el área del recto se conoce como proctitis, mientras que la inflamación que alcanza el área sigmoides (limitada a una extensión de 20 cm del ano), se conoce como proctosigmoiditis ulcerativa.
- Las diferentes terapias en pacientes con colitis ulcerativa son indicadas según la severidad clínica y la localización de la inflamación e incluyen aminosalicilatos y biológicos vía oral o tópica vía rectal, así como corticoesteroides vía intravenosa para inflamación severa. Dentro de las terapias tópicas vía rectal, se encuentran los supositorios de ácido-5-aminosalicilato, también llamado mesalazina.
- Se ha encontrado evidencia que sustenta la eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina, la cual está basada en dos guías de práctica clínica y dos revisiones sistemáticas de buena calidad metodológica. Cabe resaltar que esta eficacia ha sido demostrada únicamente para la población de pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa, mas no en otras áreas del colon en fases aguda. Sin embargo, para la fase del mantenimiento de la remisión no se ha encontrado evidencia directa que evalúe el potencial beneficio de supositorios de mesalazina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para el tratamiento de fases aguda y del mantenimiento de la remisión. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de los supositorios de mesalazina para su uso en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Ramiro Díaz Ríos, a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la Dra. Paola Ivette Solorzano Fuentes, a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Alberto Sabogal.

Así, las redes Rebagliati y Sabogal, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del petitorio de mesalazina según las siguientes preguntas PICO:

Red Rebagliati:

Paciente	Pacientes con colitis ulcerativa izquierda o extensa en fase aguda o en fase de mantenimiento
Intervención	Supositorios de Mesalazina (5-ASA) 1-2 gramos diarios asociado a Mesalazina 500-1000 mg cada 8 horas vía oral
Comparador	Mesalazina (5-ASA) vía oral 500-1000mg cada 8 horas
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">- Mejoría clínica y endoscópica en fase aguda según Score de Mayo en menos tiempo (Inducción de Remisión).- Mantenimiento efectivo de la remisión.- Terapia de mantenimiento costo-efectiva.- Reducción de eventos adversos.

Red Sabogal:

Paciente	Pacientes adultos con diagnóstico de Proctitis Ulcerativa ¹ en fase de remisión
Intervención	Supositorios de Mesalazina (5-ASA) 1 vez/día, vía rectal
Comparador	Mesalazina (5-ASA) vía oral
Desenlaces	Mantener remisión evitando recaída de enfermedad



Luego de reuniones técnicas con los médicos asistenciales Dra. María Cecilia Cabrera Cabrejos, médico gastroenteróloga de la Red Asistencial Almenara y el Dr. Gabriel Vidal Domínguez, médico internista de la Red Asistencial Sabogal, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

P	Pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión
I	Mesalazina supositorio 500mg- 1000mg una vez al día vía rectal
C	Mesalazina tabletas vía oral o placebo
O	<ul style="list-style-type: none">- Mejoría clínica y endoscópica en fase aguda según Score de Mayo o clasificación de Montreal en menos tiempo (Inducción de Remisión).- Recaídas- Eventos adversos.

¹ Colitis ulcerativa recto-sigmoides o proctitis ulcerativa

B. ASPECTOS GENERALES

La colitis ulcerativa (CU) es la condición inflamatoria crónica más común de las enfermedades gastrointestinales. Frecuentemente se desarrolla entre los 15 y 25 años y 55 y 65 años, aunque no excluye la población fuera de estos rangos de edad (NICE, 2013).

Esta enfermedad genera inflamación a nivel de la mucosa del colon, siendo variable la extensión de la inflamación y pudiendo llegar a afectar también el área del recto. Se caracteriza por fases de relapso y remisión (Dignass et al, 2012). Según la localización específica de la inflamación en el colon, la CU se distribuye de la siguiente manera²:

- Proctitis: inflamación limitada al recto
- Proctosigmoiditis: inflamación limitada al área rectosigmoides, también llamada rectosigmoiditis
- Colitis de lado izquierdo o distal: limitado a la porción del colon distal al ángulo esplénico.
- Colitis extensa: se extiende a la flexión esplénica próxima, incluyendo pancolitis (inflamación de todo el colon).

Las diferentes terapias en pacientes con CU (oral, rectal, intravenosa o quirúrgica) son indicadas según la severidad clínica y la localización de la inflamación. Las diferentes modalidades incluyen aminosalicilatos (ASA), medicamentos biológicos vía oral o tópica (en el recto), así como cortico esteroides vía intravenosa para la inflamación severa (NICE, 2013).

La severidad clínica, es medida por índices de actividad y severidad de la enfermedad, con los cuales se clasifica la inflamación como leve, moderada y severa (MacDermott & Rutgeerts, 2014). Así, se puede clasificar la severidad de la enfermedad según los criterios de *Truelove and Witts* empleados usualmente en la práctica clínica diaria o según el puntaje de Mayo (*Mayo score*) usado más frecuentemente en ensayos clínicos. A continuación la clasificación de severidad detallada según los criterios *Truelove and Witts* y *Mayo score*:

² Consenso según la Organización Europea de Crohn's y Colitis (ECCO por sus siglas en inglés) según la clasificación de Montreal (Dignass et al, 2012), (NICE, 2013).

Clasificación de severidad de enfermedad: Truelove and Witts²

Severidad	Características
Leve	4 o menos deposiciones por día, con o sin sangre, sin síntomas de toxicidad sistémica y velocidad de sedimentación globular normal (VSG).
Moderada	Deposiciones líquidas más frecuentes con sangre (más de 4 por día), anemia leve sin requerir transfusión de sangre y dolor abdominal no severo. También puede presentar signos mínimos de toxicidad sistémica incluyendo fiebre leve.
Severa	Más de 6 deposiciones diarreicas con sangre al día, con cólicos severos y evidencia de toxicidad sistémica evidenciada por fiebre (>37°C), taquicardia (RC >90 latidos/min), anemia (Hg <10.5g/dL) o VSG elevado (>30 mm/hora). También se puede presentar una rápida pérdida de peso.

Clasificación de actividad de enfermedad: Mayo score²

	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2/día más de lo habitual	3-4/día más de lo habitual	>5 más de lo habitual
Hemorragia rectal	Ninguna	Algunos trazos de sangre	Sangre evidente en la mayoría	Sólo sangre
Hallazgos sigmoidoscópicos (mucosa)	Normal	Eritema, leve friabilidad	Eritema marcado, friabilidad evidente	Hemorragia espontánea
Evaluación global del médico	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad grave

Comúnmente, el curso clínico es crónico intermitente, presentándose aproximadamente el 10% de los casos en fase aguda fulminante. Durante las fases intermitentes, los pacientes pueden estar libres de síntomas, mientras que durante las fases agudas los síntomas incluyen hemorragias rectales, tenesmo, dolor y calambres, episodios de mucosa y leves diarreas. La forma severa de la enfermedad presenta síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal severo, anemia y desnutrición (Karagozian & Burakoff, 2007).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Mesalazina (Canasa®/Mesacron®/Pentasa®/Salofalk®/Asacol®) es un medicamento anti-inflamatorio de acción tópica compuesto químicamente por el ácido 5 aminosalicílico o 5-ASA. Tiene dos vías de administración, oral y rectal, siendo los supositorios rectales, la forma de presentación de interés de esta evaluación de tecnología.

La dosis recomendada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) es de un supositorio de mesalazina de 1000mg diario antes de dormir, retenido de una a tres o más horas. Está contraindicado para pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al 5-ASA, a los salicilatos o a la composición de las cápsulas de supositorios hecha a base de esteres ácidos grasos vegetales saturados (FDA, 2013).

El mecanismo de acción de este fármaco no ha sido comprendido exactamente según la FDA, sólo se sabe que actúa a nivel tópico y posiblemente tiene un rol como mediador a nivel celular en las lesiones e inflamación de la pared mucosa (FDA, 2013).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para diversas presentaciones del compuesto activo: comprimidos recubiertos y gastro-resistente, así como supositorios, tabletas de liberación retardada, gránulos de liberación prolongada, y suspensión rectal. Los precios de las diversas presentaciones³ se detallan a continuación:

Nombre	Dosis	Presentación	Precio en S/. por unidad
Mesacron® ⁴	500mg	Comprimido recubierto	S/. 4.84 – S/.5.80
Pentasa® ⁴	500mg	Comprimido	S/. 3.32 – S/.6.31
Mesacron® ⁴	500mg	Supositorio	S/. 11.34
Pentasa® ⁴	1g	Supositorio	S/. 12.00
Salofalk® ⁵	500mg	Supositorio	S/. 25.04

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID
<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/>

³ El precio se presenta en rangos, ya que depende del laboratorio titular y la farmacia de venta

⁴ Precio de venta en el sector privado del Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID
<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/>

⁵ Precio de venta en el sector privado de la revista de ciencia y tecnología para la farmacia Kairos
<http://pe.kairosweb.com/>

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina para pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa en fases aguda y del mantenimiento de la remisión. Para la búsqueda primaria se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se buscaron guías de práctica clínica a través de los metabuscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *The National Guideline of Clearinghouse* (NGC), y *Health Systems Evidence* (HSE). Seguidamente, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como *Health Technology Assessment* (HTA), la Biblioteca de Cochrane, el Instituto Nacional de la Salud y Excelencia en Cuidado (NICE), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH), y el Consorcio Escocés de Medicinas (SMC). Adicionalmente se revisaron las bases *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline), LILACS, EMBASE, OVID, y complementando la búsqueda con la página de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado explotado, también referido como términos *Medical Subject Headings* (MeSH) para la búsqueda en PubMed-Medline, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información.

Lenguaje libre:

- Mesalazina/Mesalazine
- Mesalamine
- Asacol®, Canasa®
- Suppositories/supositorios
- Rectal
- Oral

- Efficacy/Eficacia
- Safety/Seguridad
- Ulcerative Proctitis (UP)
- Ulcerative Colitis (UC)
- Left-sided / Izquierda
- Maintenance/Mantenimiento
- Recto-sigmoiditis
- Remission/Remisión

Términos MeSH:

- Mesalamine, Mesalazine
- 5-ASA, 5-aminosalicylate
- Asacol, Canasa
- suppositories
- anti inflammatory agents, non steroidal/therapeutic use
- proctocolitis, proctosigmoiditis
- recto-sigmoiditis/rectocolitis,

- ulcerative rectocolitis, ulcerative proctocolitis
- topical administration, topical drug administration, suppository
- rectal administration, rectal instillation, rectal drug administration

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

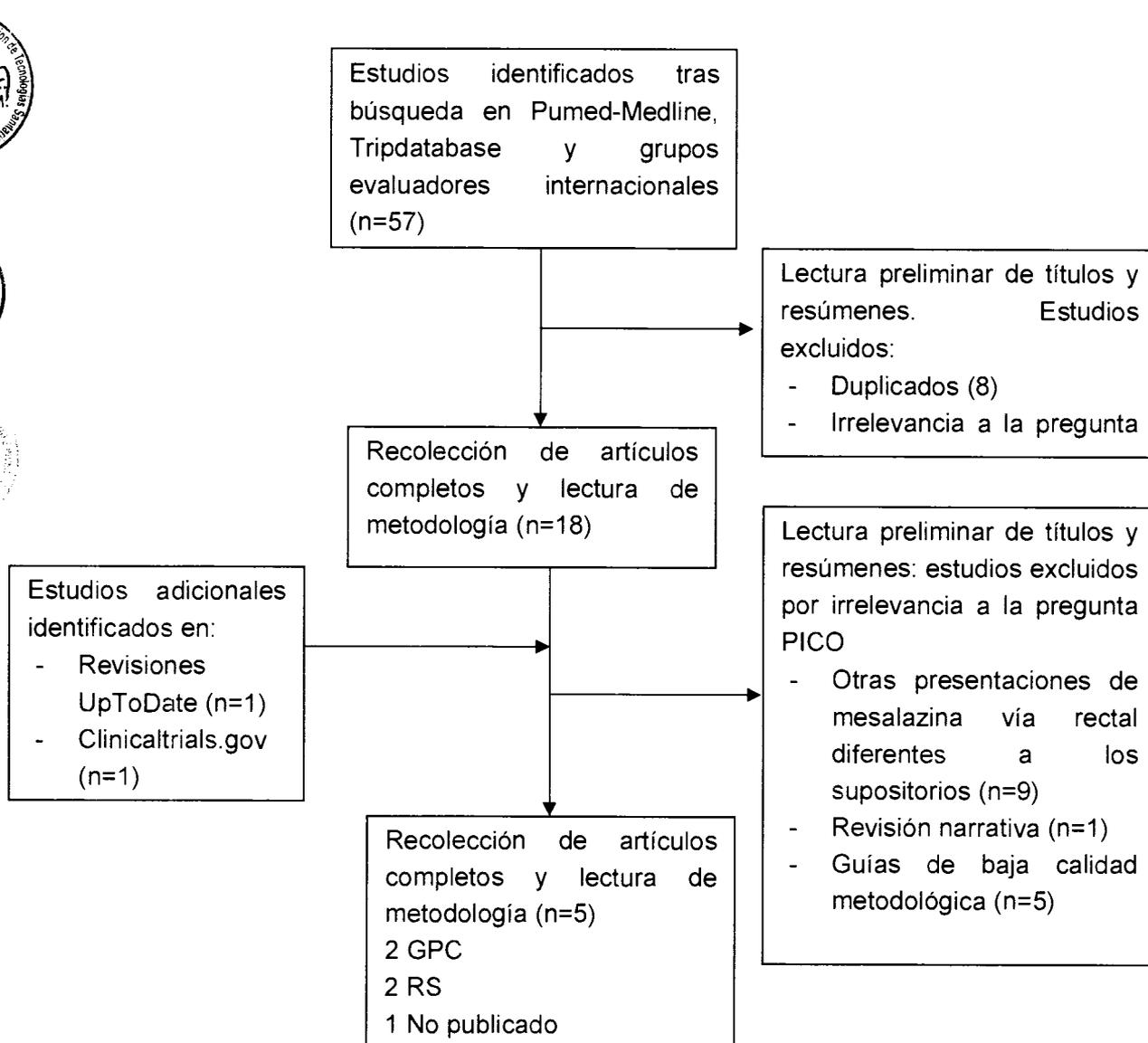
La selección de bibliografía estuvo orientada a identificar la evidencia científica que evalúe la eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión.

De esta manera, se priorizó la revisión de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica que cuenten con una descripción de la elaboración de las recomendaciones emitidas, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de mejor calidad metodológica que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. De no encontrarse estos ensayos clínicos aleatorizados, se recurrirá a los estudios observacionales, revisiones narrativas, y revisiones UpToDate para su posible inclusión en esta evaluación

IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda se encontró evidencia que sustenta la eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión.

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

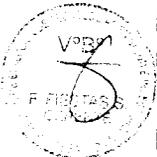
Se encontró evidencia acerca de la eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión.



Guías de Práctica Clínica (GPC): Se encontraron diversas GPC internacionales para el manejo de pacientes con CU incluyéndose únicamente las que contaban con una metodología sistematizada de la elaboración de sus recomendaciones para su evaluación en el presente dictamen. Así se incluyeron dos GPC de calidad metodológica buena y moderada con recomendaciones para el manejo de pacientes con colitis ulcerativa, las cuales corresponden a la GPC del Instituto Nacional de la Salud y Excelencia en Cuidado (NICE) 2013, y la GPC del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) 2012.



Evaluaciones de Tecnologías (ETS): No se encontraron ETS que hayan evaluado evalúen eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases aguda y del mantenimiento de la remisión.



Estudios Primarios: Tras la búsqueda, no se encontraron estudios adicionales a los incluidos en las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas Cochrane mencionadas anteriormente.

Revisiones Sistemáticas (RS): Se encontraron dos RS Cochrane, correspondientes a Marshall et al., (2010), para fases agudas de CU y Marshall et al.,(2012) para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU.

Estudios No-publicados: se encontró el ensayo clínico NCT 01172444 iniciado en Junio del 2010 y cancelado en Diciembre del 2012.

3. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

a) GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

El Instituto Nacional de la Salud y Excelencia en Cuidado (NICE), (2013) emitió una GPC con recomendaciones acerca del manejo de colitis ulcerativa en adultos, niños y jóvenes.

La recomendación para el tratamiento de proctitis y proctosigmoiditis para la fase aguda (o inducción de la remisión) es la administración de un aminosalicilato (ASA) tópico incluyendo mesalazina como monoterapia en cualquiera de sus dos formas (supositorio o enema), o una terapia combinada de ASA oral añadido a ASA tópico, o monoterapia de ASA oral⁶. Para el mantenimiento de la remisión, para las cuales se recomienda Un ASA tópico como monoterapia (diario o intermitente), o un ASA oral en combinación con un ASA tópico (diario o intermitente), o un ASA oral solo⁵.

Las recomendaciones de esta GPC están basadas en la inclusión de 18 ECA en los cuales se midieron los efectos de todas las terapias tópicas de aminosalicilatos (espuma, supositorios y enema) en comparación con placebo, terapia oral, cortico esteroides y comparaciones de dosis. Se incluyeron los estudios de Campieri et al., 1990a, Campieri et al., 1990b, Williams et al., 1987, y Gionchetti et al., 1998, los cuales realizan la comparación de interés de nuestra pregunta PICO.

La calidad de la evidencia según la escala de GRADE para la comparación de supositorios de 5-ASA frente a placebo en el desenlace de remisión clínica a las 2 semanas de tratamiento, es moderada (4 estudios; 75/199 pacientes; RR 3.84 95% IC 2.05 a 7.19). Se redujo la calidad de la evidencia debido a que en general se observó que los métodos de aleatorización y distribución de secuencias no fueron claramente descritos en los estudios analizados. Para el desenlace de remisión clínica entre las 2 y las 4 semanas de tratamiento, la calidad es baja (4 estudios; 133/199 pacientes; RR 4.66 95%CI 1.64 a 13.28). La calidad fue categorizada como tal debido a la heterogeneidad evidenciado por un I2 entre 50% y 75%.

⁶ En caso elegir esta opción, se le debe aclarar al paciente que este esquema no es tan efectivo como el esquema combinado (oral más tópico) o el esquema solo con tópico.

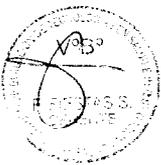
Al evaluar la metodología de elaboración de la guía bajo los criterios del instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation por sus siglas en inglés), se observó que la guía cuenta con una descripción detallada de la metodología de realización y tablas de evidencia de los estudios revisados que sustentan sus recomendaciones. Así, se incluyó información clara con respecto a la estrategia de búsqueda, así como los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia seleccionada: población objetivo, intervenciones, desenlaces, diseño, resultados, fortalezas, limitaciones de la misma en formas de tablas de evidencia. Se describieron además, los métodos utilizados para formular las recomendaciones considerando beneficios, efectos secundarios y riesgos, revisión externa y el procedimiento de actualización de la guía. Se concluyó que la calidad de la metodología es buena y la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados sustentan las recomendaciones emitidas con respecto al uso de aminosalicilatos tópicos como mesalazina para el manejo de pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa.



Gomollón, García-Lopez, Sicilia, Gisbert, & Hinojosa, (2012) del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).

Las recomendaciones en esta guía indican el uso de aminosalicilatos tópicos, dentro de los cuales se incluyen los supositorios de mesalazina, para el mantenimiento de la remisión obtenida tras un brote leve a moderado de CU, especialmente proctitis, no tratada con corticoides, a dosis mínima de 1g, 2 o 3 veces por semana. Los estudios que sustentan esta recomendación están basados en ECAs y una RS de Marshall et al., 2010, en la cual se incluyen las otras dos presentaciones de mesalazina vía rectal (enema y espuma). El grupo elaborador menciona además, que un inconveniente en el uso es usualmente la aceptación del paciente de una vía de administración rectal, la cual es incómoda a largo plazo.

Se evaluó la metodología de elaboración de esta guía bajo los criterios AGREE, para así evaluar la fortaleza de sus recomendaciones. Los resultados revelaron una metodología de calidad moderada; la calidad de las recomendaciones disminuyó al no proveer por ejemplo, los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia seleccionada, tampoco de la calidad metodológica de los mismos (i.e. tablas de evidencia). A pesar que se menciona que hubo un consenso entre los miembros del grupo evaluador, no se describe claramente el proceso ni los métodos utilizados para elaborar las recomendaciones. Finalmente, la guía contó con una revisión externa de evaluadores, pero omitió describir el proceso del mismo y el procedimiento para su actualización a futuro.



b) REVISIONES SISTEMÁTICAS

Marshall et al.,(2010) elaboraron una revisión sistemática Cochrane sobre el uso de medicamentos de mesalazina vía rectal para fases agudas en pacientes con CU activa distal.

En esta revisión se incluyeron ECAs que compararon la eficacia de compuestos mesalazina rectales como enema líquido, espuma o supositorio versus placebo u otro compuesto activo en pacientes mayores de 12 años con CU distal (margen de 60 cm del ano o distal a flexión esplénica determinada por enema de bario o colonoscopia). El desenlace primario a evaluar fue la mejora sintomática, mientras que los desenlaces secundarios comprendieron la remisión sintomática, mejora histológica o remisión, mejora endoscópica o remisión y el cambio en el índice de actividad de enfermedad (DAI).

La búsqueda identificó 38 estudios a evaluar publicados entre 1966 y 2008, según los criterios de inclusión mencionados, de los cuales 10 ECAs compararon diferentes presentaciones de 5-ASA rectales contra placebo, 11 ECAs de 5-ASA rectales contra corticoesteroides rectales, cuatro ECAs de 5-ASA rectales contra presentaciones orales del mismo compuesto, 11 ECAs de 5-ASA rectales contra diferentes dosis del mismo compuesto y dos ECAs de 5-ASA rectales contra alicarfosen (4-ASA).

Las comparaciones de 5-ASA rectal versus placebo y 5-ASA rectal versus 5-ASA oral fueron de interés para responder la pregunta PICO del presente Dictamen, por lo que se extrajeron solo los resultados de estos estudios del meta-análisis. Así, se encontró que de la selección original de 14 ECA, solo cuatro (Campieri et al., 1990a, Campieri et al., 1990b, Williams et al., 1987, y Gionchetti et al., 1998) compararon presentaciones de supositorios rectales de 5-ASA versus 5-ASA oral. Los diez estudios restantes evaluaron presentaciones rectales de enema y espuma de 5-ASA contra 5-ASA oral, las cuales no fueron comparaciones de interés para nuestra pregunta PICO.

Los resultados del meta-análisis reportan que los 5-ASA vía rectal son superiores al placebo para el desenlace primario de mejora sintomática, evidenciado por un OR (*Odds ratio*) de 8.87 [8 estudios; 95% CI: 5.30 a 14.83; $I^2=42\%$] siendo el resultado estadísticamente significativo ($P < 0.00001$). El 5-ASA rectal también fue superior al placebo para el desenlace secundario de mejora endoscópica con un OR de 11.18 [5 estudios; 95% CI 5.99 a 20.88; $I^2=15\%$], siendo el resultado estadísticamente significativo ($P < 0.00001$). La mejora histológica fue asimismo superior para los grupos de 5-ASA rectal versus placebo con un OR de 7.69 [6 estudios; 95% CI 3.26 a 18.12; $I^2=66\%$] y con significancia estadística ($P < 0.00001$).

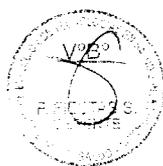
Con respecto a los desenlaces de remisión, la remisión sintomática fue superior en los grupos que fueron tratados con 5-ASA rectal al reportar un OR de 8.30 [8 estudios; 95% IC 4.28 a 16.12; I²=56%] siendo estadísticamente significativo ($P < 0.00001$). Asimismo la remisión endoscópica fue mayor para 5-ASA en comparación con placebo con un OR de 5.31 [7 estudios; 95% IC 3.15 a 8.92; I²=31%] y siendo estadísticamente significativo para el análisis de 7 de los 10 estudios ($P < 0.00001$). Finalmente, la remisión histológica fue superior para 5-ASA rectal versus placebo según el OR de 6.28 [5 estudios; 95%IC 2.74 a 14.40; I²=22%] con significancia estadística ($P < 0.0001$).

Se presentó la descripción completa de la elaboración de la guía en los anexos, con lo que se concluye que la calidad metodológica de la elaboración de esta RS es buena, sin embargo cabe mencionar que los resultados deben ser interpretados con cautela debido a la considerable heterogeneidad entre los estudios evaluados. Se encontró que existen numerosas diferencias entre las intervenciones de 5-ASA empleadas (9 estudios con enema, 1 con espuma y 4 con supositorios) así como de la medición de los desenlaces en cada estudio (tipos de escalas, evaluación por criterio clínico o por el paciente o ambos), lo cual afectó el estimado ponderado (OR) reportado por el meta-análisis. Por lo tanto, a pesar que con los resultados del meta-análisis se puede sugerir la superioridad en eficacia de compuestos 5-ASA administrados vía rectal como categoría general sobre placebo para inducir la remisión en pacientes con CU distal, se desconoce si dentro de esta categoría, los supositorios de 5-ASA específicamente, son superiores al placebo u otras versiones orales de 5-ASA (comparaciones de interés de nuestra pregunta PICO) para la misma población de pacientes.

Marshall et al.,(2012) es una revisión sistemática Cochrane cuyo objetivo fue la evaluación de la eficacia y seguridad de compuestos 5-ASA vía rectal para el mantenimiento de remisión de CU activa distal.

Dentro de los criterios de inclusión, esta revisión sistemática solo consideró ensayos clínicos aleatorizados. Los participantes de los estudios incluidos tenían diagnóstico de CU distal (no más de 60 cm del ano o distal a flexión esplénica determinada por enema de bario o colonoscopia), eran mayores a 12 años, y se encontraban en remisión al momento de la aleatorización del estudio. Con respecto a la intervención, se incluyeron todos los tipos de 5-ASA administrados vía rectal como enema, espuma o supositorio durante un mínimo de 6 meses y en al menos un grupo de intervención. Los comparadores de elección fueron placebo y compuestos 5-ASA oral. Los desenlaces principales fueron definidos como remisión continua clínica, endoscópica o histológica.

Se identificaron 9 estudios entre 1966 y 2012 que cumplían los criterios de inclusión mencionados. Cinco estudios administraron la intervención con 5-ASA rectal en forma de



enema líquido y cuatro estudios (D'Arienzo et al., 1990; d'Albasio et al., 1998; Marteau et al., 1998; Hanauer et al., 2000) como supositorio.

El meta-análisis reporta para la comparación del desenlace primario de remisión sintomática, un OR de 2.22 [4 estudios; 95% IC 1.26 a 3.90; I² =67%] a favor de 5-ASA vía rectal versus placebo, siendo este resultado estadísticamente significativo (p<0.001). Todos los estudios de este análisis evaluaron terapias con supositorios como intervención. Cabe mencionar que de los cuatro estudios mencionados, el de Marteau et al. 1998, evaluó una terapia combinada de supositorios de 1g contra placebo, la cual no responde a nuestra pregunta PICO de interés. En el meta-análisis (MA) se observa que los dos estudios de mayor peso fueron los de d'Albasio et al 1998 [W: 32.4%, OR 1.61 (95% IC 1.04 a 2.50)] y de Marteau et al 1998 [W: 32%, OR 1.36 (95% IC 0.86 a 2.14)] siendo los resultados de este último no-significativos estadísticamente. El análisis de la calidad de la evidencia realizada con la escala de GRADE, indicó que debido a la falta de precisión (datos escasos) e inconsistencia (heterogeneidad) la calidad de la evidencia presentada por el MA para el desenlace primario fue baja. Así, en base a estos resultados no se puede afirmar que existe una superioridad de supositorios de mesalazina sobre placebo para la remisión sintomática.

Con respecto al desenlace remisión endoscópica, solo se analizaron los resultados del estudio de Biddle et al 1988, con lo que se obtuvo un OR de 4.88 [95% IC 1.31 a 18.18] y se declaró una superioridad estadísticamente significativa del 5-ASA enema sobre placebo. Con respecto a la presentación de eventos adversos, el análisis ponderado de dos estudios, Hanauer et al 2000 y Marteau et al 1998, arrojaron un OR de 1.35 [95%IC 0.63 a 2.89] sin ser este resultado estadísticamente significativo. Por ende, según estos resultados tampoco se puede concluir sobre la superioridad de los supositorios de mesalazina sobre placebo para el desenlace de remisión endoscópica.

Se presentó la descripción completa de la elaboración de la guía en los anexos, con lo que se concluye que la calidad metodológica de la elaboración de esta RS es buena. Sin embargo los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que debido a la baja calidad de los resultados del meta-análisis, no se puede concluir si existe una verdadera superioridad de los supositorios 5-ASA en comparación con placebo o 5-ASA oral para los desenlaces del mantenimiento de remisión en pacientes con CU, proctitis o proctosigmoiditis.

c) ESTUDIOS NO PUBLICADOS

Se encontró un ensayo clínico aleatorizado auspiciado por Sandoz Inc., con fecha de inicio en Junio del 2010 y cancelado en su fase de reclutamiento de pacientes en

Diciembre del 2012. Este estudio tuvo como objetivo establecer la equivalencia terapéutica de 1000mg de supositorios rectales de Mesalazina contra 1000mg de supositorios Canasa® (Mesalazina compuesto activo), controlados con placebo, para el tratamiento de proctitis ulcerativa leve a moderada.



V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología recaba la evidencia existente a Febrero del 2016, que sustenta la eficacia y seguridad del uso de supositorios de mesalazina para pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión, correspondiente a nuestra pregunta PICO de interés.

Las guías de práctica clínica incluidas en la presente evaluación (i.e. NICE y GETECCU) indican el uso de aminosalicilatos (ASA) dentro de los cuales están incluidos los supositorios de mesalazina (5-ASA), como tratamiento tópico para el manejo de colitis ulcerativa activa general para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión. Las dos guías seleccionadas fueron de calidad metodológica moderada a buena y sus recomendaciones están basadas en evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III, evaluados individualmente.

Cabe mencionar que con respecto a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, no se hace énfasis en el uso de supositorios de mesalazina sobre otras presentaciones tópicas para el tratamiento de la población mencionada. Además, es importante resaltar que los estudios sobre los cuales se sustentan estas recomendaciones se limitan a poblaciones con proctitis o proctosigmoiditis tanto para las fases agudas como del mantenimiento de la remisión. La proctitis y proctosigmoiditis comprenden la inflamación en la región distal del colon (hasta 20 cm del ano) y es la población de interés de nuestra pregunta PICO. Se desconoce el efecto que puedan tener los supositorios de mesalazina más allá del área proctosigmoides. De hecho, se encontró que las recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerativa izquierda y extensa con aminosalicilatos (ASA) están basadas en estudios con otras presentaciones de mesalazina (i.e. enema y espuma) y no con supositorios.

La efectividad de mesalazina está documentada en un cuerpo de evidencia consistente. Así, por ejemplo, Marshall *et al.*, 2010 encuentra en una revisión sistemática que mesalazina vía rectal en cualquiera de sus presentaciones es más efectiva que placebo para la colitis ulcerativa en fase aguda. Específicamente, esta revisión estimó los efectos ponderados de los estudios con enema, supositorio y espuma, en comparación a placebos y otros componentes activos en pacientes con proctitis o proctosigmoiditis. El resultado evidenció efectividad a favor de compuestos de mesalazina vía rectal en cualquiera de sus presentaciones frente a diversos comparadores orales, vía intravenosa y placebo, incluyendo 4 estudios con supositorios de mesalazina con nivel de evidencia según GRADE moderada. El efecto del uso de mesalazina para la fase del mantenimiento de la remisión, fue evaluado por otra revisión Cochrane por Marshall *et al.*, 2012. En esta

revisión se evidenció una superioridad de los compuestos de mesalazina sobre placebo para la remisión sintomática y endoscópica, sin embargo las intervenciones no incluyeron supositorios de 5-ASA sino enema y espuma además de constituir evidencia de baja calidad calificada por los mismos autores. De los resultados de las dos revisiones sistemáticas solo se puede inferir que existe evidencia consistente de una superioridad de supositorios mesalazina sobre placebo para las fases agudas en pacientes con proctitis y proctosigmoiditis, mientras que no hay evidencia directa que evalúe un potencial beneficio de los supositorios en la fase de mantenimiento de la remisión. Sin embargo, el hecho que las presentaciones en espuma y enema para la fase de mantenimiento hayan mostrado beneficio como tratamiento tópico de la proctitis y proctosigmoiditis, permite esperar que el tratamiento tópico con supositorios pueda tener un efecto análogo.

Respecto a la seguridad de mesalazina en supositorio, la evidencia sugiere que este tratamiento tópico es relativamente seguro, aunque muchos de los estudios no evaluaron la seguridad. En las guías de práctica clínica solo se menciona que puede existir un inconveniente para los pacientes que reciben terapia con mesalazina vía rectal debido a la incomodidad que este tratamiento significa a largo plazo, pudiendo interrumpir el tratamiento.

Así, basado en los estudios revisados en las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas existe evidencia de buena calidad que sustenta que los beneficios del uso de supositorios de mesalazina son mayores que los riesgos del medicamento para el tratamiento de pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión.

VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología evalúa la evidencia disponible a Febrero del 2016 para el uso de supositorios de mesalazina para pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión.
- La colitis ulcerativa es una enfermedad que genera inflamación a nivel de la mucosa del colon, pudiendo llegar a extenderse al área del recto. La inflamación que compromete el área del recto se conoce como proctitis, mientras que la inflamación que alcanza el área sigmoides (limitada a una extensión de 20 cm del ano), se conoce como proctosigmoiditis ulcerativa.
- Las diferentes terapias en pacientes con colitis ulcerativa son indicadas según la severidad clínica y la localización de la inflamación e incluyen aminosalicilatos y biológicos vía oral o tópica vía rectal, así como corticoesteroides vía intravenosa para inflamación severa. Dentro de las terapias tópicas vía rectal, se encuentran los supositorios de ácido-5-aminosalicilato, también llamado mesalazina.
- Se ha encontrado evidencia que sustenta la eficacia y seguridad de supositorios de mesalazina, la cual está basada en dos guías de práctica clínica y dos revisiones sistemáticas de buena calidad metodológica. Cabe resaltar que esta eficacia ha sido demostrada únicamente para la población de pacientes con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa, mas no en otras áreas del colon en fases aguda. Sin embargo, para la fase del mantenimiento de la remisión no se ha encontrado evidencia directa que evalúe el potencial beneficio de supositorios de mesalazina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de supositorios de mesalazina en pacientes adultos con proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para el tratamiento de fases aguda y del mantenimiento de la remisión. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y la evolución clínica de cada paciente según lo estipulado en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD y luego elevado al IETSI.

El primer informe debe ser remitido a las 12 semanas de haber sido utilizado el medicamento, el segundo informe de seguimiento a las 24 semanas, y deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar

- Respuesta clínica (mejora de síntomas) medido por la escala de severidad de enfermedad *Mayo score*
- Eventos adversos

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH). (14 de Junio de 2011). *Rapid Response Report: Summary of Abstracts*. Recuperado el 25 de Enero de 2016, de Best Practice for Management of Ulcerative Colitis and its Complications: Clinical Evidence and Guidelines.

Campieri, M., De Franchis, R., Bianchi, G., Ranzi, T., Brunetti, G., & Barbara, L. (1990). Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid) Suppositories in the Treatment of Ulcerative Proctitis or Distal Proctosigmoiditis: A Randomized Controlled Trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 25(7), págs. 663-668.

Campieri, M., Gionchetti, P., Beluzzi, A., Brignola, C., Tampieri, M., Iannone, P., . . . Barbara, L. (1990). Topical treatment with 5-aminosalicylic acid in distal ulcerative colitis by using a new suppository preparation. *International Journal of Colorectal Disease*.

Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., . . . Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6, págs. 965-990.

Food and Drug Administration (FDA). (Diciembre de 2013). *Highlights of Prescribing Information*. Recuperado el Enero de 2016, de http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021252s013lbl.pdf

Gionchetti, P., Rizzello, F., Venturi, A., Ferretti, M. D., & Campieri, M. D. (1998). Comparison of Oral with Rectal Mesalazine in the Treatment of Ulcerative Proctitis. *Diseases of Colon and Rectum*, 41, págs. 93-97.

Gomollón, F., García-Lopez, S., Sicilia, B., Gisbert, J., & Hinojosa, J. (2012). Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterology and Hepatology*.

Instituto Nacional de la Salud y Excelencia en Cuidado (NICE). (2013). Ulcerative Colitis. *NICE clinical guideline*.

Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado. (Junio de 2013). *Ulcerative Colitis*. Obtenido de Evidence: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/evidence>



Karagozian, R., & Burakoff, R. (2007). The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(5).

Lamet, M., Ptak, T., Dallaire, C., Shah, U., Grace, M., Spenard, J., . . . Group, M. S. (2005). Efficacy and Safety of Mesalamine 1g HS versus 500 mg BID Suppositories in Mild to Moderate Ulcerative Proctitis: A Multicenter Randomized Study. *Inflammatory Bowel Disease*, 11(7).

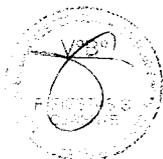
MacDermott, R. P., & Rutgeerts, P. (22 de Julio de 2014). *Management of mild to moderate ulcerative colitis*. Recuperado el 26 de Enero de 2015, de UpToDate: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-mild-to-moderate-ulcerative-colitis>

Marshall, J. K., Thabane, M., Steinhart, A. H., Newman, J. R., Anand, A., & Irvine, E. J. (2010). Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1).

Marshall, J. K., Thabane, M., Steinhart, A. H., Newman, J. R., Anand, A., & Irvine, E. J. (2012). Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(11).

Truelove, S. C., & Witts, L. J. (1955). Cortisone in ulcerative colitis. *British Journal of Medicine*.

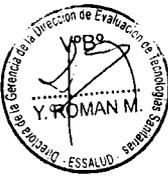
Williams, C. N., Haber, G., & Aquino, J. A. (1987). Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Digestive Diseases and Sciences*.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de supositorios de mesalazina, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente en específico.

 <p>Diagnóstico/condición de salud</p>	Pacientes adultos con Proctitis o Proctosigmoiditis ulcerativa en fase aguda o en remisión
 <p>Grupo Etario</p>	Sin restricciones
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<p>Paciente con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis confirmado mediante endoscopia digestiva baja y estudio anatómo-patológico compatible con colitis ulcerativa:</p> <p>Fase aguda o recaída: definida como índice de actividad de enfermedad medido por Mayo score mayor o igual a 2.</p> <p>Fase de remisión: definida como Mayo score menor de 2 a partir del tercer mes de tratamiento</p>
<p>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Resultado de examen endoscópico - Resultado de estudio anatómo-patológico
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada a las 12, a las 24 semanas de iniciado el tratamiento o al término, para el seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva 002-IETSI-ESALUD-2015.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Colonoscopia a las 12 y 24 semanas - Reporte de Mayo score realizado cada 4 semanas - Control de Hemoglobina a las 12 y 24 semanas - Control de velocidad de sedimentación globular (VSG) a las 12 y 24 semanas