

Lima, 16 de diciembre de 2019

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 024-2019

# Ácido ursodeoxicólico para la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal en pacientes post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>



**PERÚ**

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



# **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

---

**EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA**

## **Ácido ursodeoxicólico para la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal en pacientes post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2019

*Ácido ursodeoxicólico para profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 24-2019*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Dr. Hans Vásquez Soplopucó**  
Jefe  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
Directora General  
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### Autor

María Calderon<sup>1</sup>

### Revisores

Ericson Gutierrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

**Cita recomendada:** Instituto Nacional de Salud (Perú). Ácido ursodeoxicólico para la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal en pacientes post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 24-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **TABLA DE CONTENIDO**

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	22
VIII. FINANCIAMIENTO .....	22
IX. REFERENCIAS .....	23
X. ANEXOS.....	25

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### **MENSAJES CLAVE**

- El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación potencialmente fatal que clásicamente se asocia al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). Debido a la elevada morbilidad y mortalidad del SOS, y a los malos resultados obtenidos con la mayoría de las medidas terapéuticas empleadas, la prevención debe tener carácter prioritario. Las medidas preventivas deben dirigirse, en primer lugar, a reducir al máximo el impacto de los factores de riesgo modificables conocidos.
- El Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) es un ácido biliar secundario endógeno altamente hidrofílico que interfiere en la suspensión de cristales de colesterol, bloqueando parcialmente su precipitación. Este ácido biliar, no tóxico, presenta múltiples actividades hepatoprotectoras, de las que destacan las propiedades citoprotectoras, antiapoptóticas e inmunomoduladoras, así como su efecto colerético.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de del ácido ursodeoxicólico en la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal
- Se seleccionó una revisión sistemática y cuatro guías de práctica clínica (GPC), no se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto al ácido ursodeoxicólico en la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal es escasa. Basada en una revisión sistemática de cuatro ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica, se muestra que UDCA podría prevenir la incidencia de SOS comparado con placebo, no profilaxis o heparina. Además, se encontraron resultados superiores para UDCA con respecto a la mortalidad post-transplante después de 100 días y la mortalidad asociada a SOS. No se encontraron diferencias en la supervivencia global a largo plazo con los mismos comparadores.
- Tres GPC recomiendan el uso de UDCA en profilaxis de SOS mientras que una GPC no lo recomienda. En general, las GPC que recomiendan UDCA lo hacen mostrando defibrótido como otra opción no preferente para la misma indicación en la profilaxis de SOS. No existen estudios de comparaciones directas o indirectas entre UDCA y defibrótido.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición Nº 02</b>

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación potencialmente fatal que clásicamente se asocia al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). Otras causas identificadas son: Irradiación, administración de alcaloides de pirrolizidina presentes en plantas tipo crotalaria y senecio (tés de arbustos medicinales) y otras hierbas (p. ej., consuelda), otras hepatotoxinas (p. ej., dimetilnitrosamina, aflatoxina, azatioprina, algunos antineoplásicos).

#### a. Cuadro clínico

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad del SOS, y a los malos resultados obtenidos con la mayoría de las medidas terapéuticas empleadas, la prevención debe tener carácter prioritario. Las medidas preventivas deben dirigirse, en primer lugar, a reducir al máximo el impacto de los factores de riesgo modificables conocidos, siendo uno de éstos el ácido ursodesoxicólico (ursodeoxycholic acid, UDCA por sus siglas en inglés), entre otros.

#### b. Tecnología sanitaria

El Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) es un ácido biliar secundario endógeno altamente hidrofílico que interfiere en la suspensión de cristales de colesterol, bloqueando parcialmente su precipitación. Este ácido biliar, no tóxico, presenta múltiples actividades hepatoprotectoras, de las que destacan las propiedades citoprotectoras, antiapoptóticas e inmunomoduladoras, así como su efecto colerético.

### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del ácido ursodeoxicólico en la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de enfermería y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## RESULTADOS

Se selecciono una RS y cuatro GPC, no se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria ni evaluaciones económicas de la región.

Una RS (2015) evaluó diversas terapias profilácticas en la incidencia del SOS: evaluaron supervivencia, mortalidad, calidad de vida y seguridad de estas terapias en pacientes intervenidos por trasplante de precursores hematopoyeticos. La búsqueda finalizó en enero del 2015. Se incluyeron 14 RCTs, sólo cuatro compararon UDCA (N= 612). Dos estudios compararon el UDCA con placebo, otro estudio comparó el UDCA con ningún tratamiento y el otro estudio comparo el UDCA más heparina versus heparina sola. En los resultados primarios se evaluó la incidencia del SOS, encontrándose que en los cuatro estudios el UDCA redujo el riesgo de desarrollo de SOS, comparado al grupo control, los resultados se sintetizaron en un meta análisis (RR 0.60, 95% intervalo de confianza (CI) 0.40 a 0.88, P = 0.01, I<sup>2</sup> = 59%),. Sin embargo, no se demostró diferencia significativa en la supervivencia global para el UDCA versus los grupos control (Hazard ratio (HR) 0.83, 95% CI 0.59 a 1.18, P = 0.30). Un estudio no tuvo suficiente información para ser incluida en el meta análisis, sin embargo, se comentó en el estudio que las curvas de supervivencia no difirieron significativamente entre el tratamiento y los grupos control. En los resultados secundarios se evalúa la mortalidad por todas las causas, encontrándose que el UDCA reduce la mortalidad a los 100 días post-trasplante comparado al grupo control (RR 0.70, 95% CI 0.50 a 0.99, P = 0.04). También se evalúa la mortalidad atribuible a SOS, se encuentra que el grupo con UDCA reduce esta mortalidad comparado al grupo control en los 4 estudios (RR 0.27, 95% CI 0.09 a 0.87, P = 0.03). No hubo diferencia en la frecuencia de efectos adversos entre los grupos tratamiento y control (RR 0.90, 95% CI 0.37 to 2.22, P = 0.82, 1 estudio N=165).

Tres GPC (Grupo de expertos internacional 2019, Comité Británico 2013 y Grupo de expertos del Medio Oriente 2017) recomiendan el uso de UDCA para profilaxis de SOS. Mientras que dos GPC (Comité Británico 2013 y Grupo de expertos del Medio Oriente 2017) recomiendan UDCA como opción de profilaxis junto con defibrótido sin preferencia de uno por sobre otro, mientras que la otra GPC (Grupo de expertos internacional 2019) la recomienda exclusivamente hasta 90 días después del trasplante de precursores hematopoyéticos. Contrariamente, una GPC (Chile 2010) no recomienda UDCA prefiriendo el uso de defibrótido para prevención de SOS ya que tiene resultados más consistentes.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## CONCLUSIONES

La evidencia con respecto al ácido ursodeoxicólico en la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal es escasa. Basada en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica, se muestra que UDCA podría prevenir la incidencia de SOS comparado con placebo, no profilaxis o heparina. Además, se encontraron resultados superiores para UDCA con respecto a la mortalidad post-transplante después de 100 días y la mortalidad asociada a SOS. No se encontraron diferencias en la supervivencia global a largo plazo con los mismos comparadores. Tres GPC recomiendan el uso de UDCA en profilaxis de SOS mientras que una GPC no lo recomienda. En general, las GPC que recomiendan UDCA lo hacen mostrando defibrótico como otra opción no preferente para la misma indicación en la profilaxis de SOS. No existen estudios de comparaciones directas o indirectas entre UDCA y defibrótico.

**PALABRAS CLAVES:** ácido ursodeoxicólico, síndrome de obstrucción sinusoidal

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es una complicación potencialmente fatal que clásicamente se asocia al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) (1). Otras causas identificadas son: Irradiación, administración de alcaloides de pirrolizidina presentes en plantas tipo crotalaria y senecio (tés de arbustos medicinales) y otras hierbas (p. ej., consuelda), otras hepatotoxinas (p. ej., dimetilnitrosamina, aflatoxina, azatioprina, algunos antineoplásicos) (2). El SOS también se ha asociado al trasplante hepático (TH), sin embargo, hay escasas referencias en la literatura por su baja incidencia aproximada del 2%. El desarrollo de SOS post-TH se produce durante el rechazo celular o por presencia de los metabolitos activos de determinados fármacos causando daño en el endotelio sinusoidal, el cual es posible evidenciar en los hallazgos anátomo-patológicos, que progresa finalmente, a una obstrucción a nivel del área central del lobulillo hepático, manifestándose con una obstrucción post-sinusoidal (1).

### I.1 Cuadro clínico

Clínicamente, el SOS presenta hiper-bilirrubinemia ( $> 2$  mg/dl), hepatomegalia dolorosa y aumento de peso secundario a ascitis. Se recomienda primariamente su diagnóstico clínico por medio de los criterios modificados de Seattle o de Baltimore ver **Anexo 1** (3). Como exámenes auxiliares se puede utilizar el ultrasonido para descartar otras causas, en caso de realizarse una biopsia hepática se recomienda la técnica trans-yugular para reducir riesgos asociados al procedimiento (4). Aunque la biopsia es el gold standard del diagnóstico, se encuentra limitada por la gravedad del paciente, y es reservada a aquellos paciente con clínica dudosa, por lo cual la mayoría de los centros no la realiza (5).

La severidad de la enfermedad se puede evaluar con la escala de Mc Donald que evalúa aspectos laboratoriales como función hepática y renal además del peso, adaptada por la Sociedad Europea de Trasplante de sangre y médula ósea, EBMT por sus siglas en inglés (6), **Ver Anexo 2**. Estos criterios sirven para evaluar la necesidad de tratamiento e indican porcentajes de sobrevida. El 75-85% de casos de SOS se resuelven a los 15-25 días de su inicio pero el 15-25% de los pacientes pueden fallecer como consecuencia directa de la venooclusión o de complicaciones relacionadas a ella. La clasificación hasta ahora empleada de gravedad del SOS era de escasa utilidad ya que, por su carácter retrospectivo, tan sólo era útil desde el punto de vista descriptivo. Por ello, hoy en día se considerados SOS graves, independientemente de su evolución posterior,

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

a aquellas que presentan un riesgo superior al 30% de evolución fatal en la escala de Bearman, si bien esta escala tan sólo es aplicable en receptores de acondicionamientos mieloablativos basados en la ciclofosfamida (Cy), o aquellas que presentan datos de fallo multiorgánico (fallo hepático más pulmonar [ $\text{SatO} \leq 90\%$ ], o renal [duplicación creatinina], o neurológico [encefalopatía]), ya que en ellas la mortalidad puede alcanzar el 95-100% (7) Los factores de riesgo se consideran con respecto al trasplante, a los fármacos concomitantes, edad, perfil hepático, entre otros **Ver Anexo 3** (7). Es recomendado que los pacientes sean evaluados por factores de riesgo y que esta evaluación sea previa al trasplante de precursores hematopoyéticos (4).

La enfermedad tiene un pico de incidencia alrededor de los doce días después del trasplante de precursores hematopoyéticos en niños y adultos. Sin embargo, mientras que el inicio tardío es raro en adultos, en niños, el 15-20% de los casos se presentan después del día treinta, tiempo que excede al día 21-20 especificados en los criterios de Baltimore y Seattle respectivamente (3).

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad del SOS, y a los malos resultados obtenidos con la mayoría de las medidas terapéuticas empleadas, la prevención debe tener carácter prioritario. Las medidas preventivas deben dirigirse, en primer lugar, a reducir al máximo el impacto de los factores de riesgo modificables conocidos (8, 9). Además de estas medidas básicas, se han empleado diversos agentes farmacológicos a lo largo de los años. Entre estos agentes han sido estudiados la administración de heparina en bajas dosis y heparina de bajo peso molecular (HBPM) que han probado ser seguras, sin embargo, en algunos estudios randomizados no han demostrado su valor en la prevención de SOS severo en pacientes con trasplante autólogo y alogénico. Otras estrategias han sido probadas como la prostaglandina E1 (PGE1), el ácido ursodesoxicólico (ursodeoxycholic acid, UDCA por sus siglas en inglés), pentoxifilina, la antitrombina III y el defibrótido. Ninguno de ellos ha demostrado reducir la incidencia del SOS fatal, aunque el uso del UDCA parece ser promisorio y bien tolerado (4, 7, 10, 11).

## **I.2 Descripción de la tecnología**

El Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) es un ácido biliar secundario endógeno altamente hidrofílico (12) que interfiere en la suspensión de cristales de colesterol, bloqueando parcialmente su precipitación (causa de formación de cálculos biliares de colesterol) y puede llegar a disolver los de tamaño menor a 1 cm. Este ácido biliar, no tóxico, presenta múltiples

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición Nº 02</b>

actividades hepatoprotectoras, de las que destacan las propiedades citoprotectoras, antiapoptóticas e inmunomoduladoras, así como su efecto colerético (13). El UDCA tiene un efecto citoprotector y estabilizador de la membrana del hepatocito gracias al aumento de los ácidos biliares hidrofílicos que desplazan a los hidrofóbicos, hepatotóxicos; es también un inductor del flujo biliar y reduce la reabsorción intestinal de ácidos biliares, además de tener un efecto antipruriginoso (14). Su absorción se da 90% en el intestino delgado y no es carcinogénico. No se han observado tampoco posibles efectos teratogénicos ni mutagénicos tras su administración (15).

La bibliografía existente en relación al UDCA se basa en reportes enfocados a la población pediátrica y adulta; la bibliografía neonatal carece de rigor científico, ya que la mayoría de los reportes no cuenta con controles o estos son controles históricos. El tratamiento con UDCA puede ser tolerado en lactantes y tener un efecto significativo en la disminución de niveles de bilirrubina directa. Los primeros reportes del uso de UDCA se realizaron en Japón, en 1957, como terapéutica para diferentes tipos de enfermedad hepática por un estudio de Chen-Yi donde encontró una reducción significativa de tiempo de colestasis en pacientes tratados con UDCA (14). La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos lo aprueba para su uso médico desde el año 1997 (16). En Perú está registrado bajo diversas marcas con 12 registros sanitarios vigentes, se cuenta con las presentaciones de 150, 250, 300 y 500mg (17). Su administración se da por vía oral y la dosis de tratamiento varía según la enfermedad a tratar, habitualmente se dividen en 2 a 3 tomas al día, en pacientes pediátricos la dosis es de 1015 mg/kg/día. Tiene escasos efectos secundarios, entre los que se mencionan náuseas, vómito, dolor abdominal, constipación, flatulencia y diarrea, siendo este último el más frecuente (14).

Actualmente el UDCA tiene una amplia gama de usos terapéuticos. La principal acción estudiada es la disolución de cálculos de colesterol. Además, es considerado como herramienta terapéutica en las enfermedades hepáticas colestásicas, siendo el único actual tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento de cirrosis biliar primaria. Entre otros usos, sirve de tratamiento en enfermedades no colestásicas incluso para las no hepatobiliares. Por ejemplo, parece tener una actividad anti-proliferativa en la profilaxis del cáncer de colon y recurrencia de adenomas, también un efecto inmunomodulador en pacientes con diagnóstico de SIDA y podría tener un efecto protector en la pancreatitis idiopática recurrente (18). Dentro de las enfermedades hepatobiliares se menciona su uso para el tratamiento profiláctico de la enfermedad veno-oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal) post-trasplante de precursores hepatopoyéticos (4).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Se postula que el uso de UDCA podría disminuir la incidencia de SOS en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos.

## II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de del ácido ursodeoxicólico en la profilaxis para síndrome de obstrucción sinusoidal.

## III. MÉTODO

### III.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

**Tabla 1: Pregunta PICO**

Población	Pacientes adultos post trasplante de precursores hematopoyéticos y con indicación de profilaxis para síndrome de obstrucción sinusoidal
Intervención	Acido Ursodesoxicólico
Comparador	Heparina, natitrombina III, protaglandine E, defibrótido, placebo o no tratamiento
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Incidencia de SOS</li> <li>❖ Supervivencia global</li> <li>❖ Mortalidad</li> <li>❖ Calidad de vida</li> <li>❖ Eventos adversos asociados al medicamento</li> </ul>
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)</li> <li>❖ Revisiones Sistemáticas (RS)</li> <li>❖ Estudios comparativos o no comparativos observacionales</li> <li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)</li> <li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li> <li>❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región</li> </ul>

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

### III.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de enfermería y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 4**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)(19). Además, se incluyeron estudios observacionales comparativos. Sin embargo, tras búsquedas preliminares y por la naturaleza de la evidencia en dispositivos, se encontró que los estudios comparativos son escasos por los que se decidió incorporar estudios no comparativos con el objetivo de mostrar un panorama global de la información disponible de la tecnología. Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (20, 21)

### **III.4 Extracción de datos**

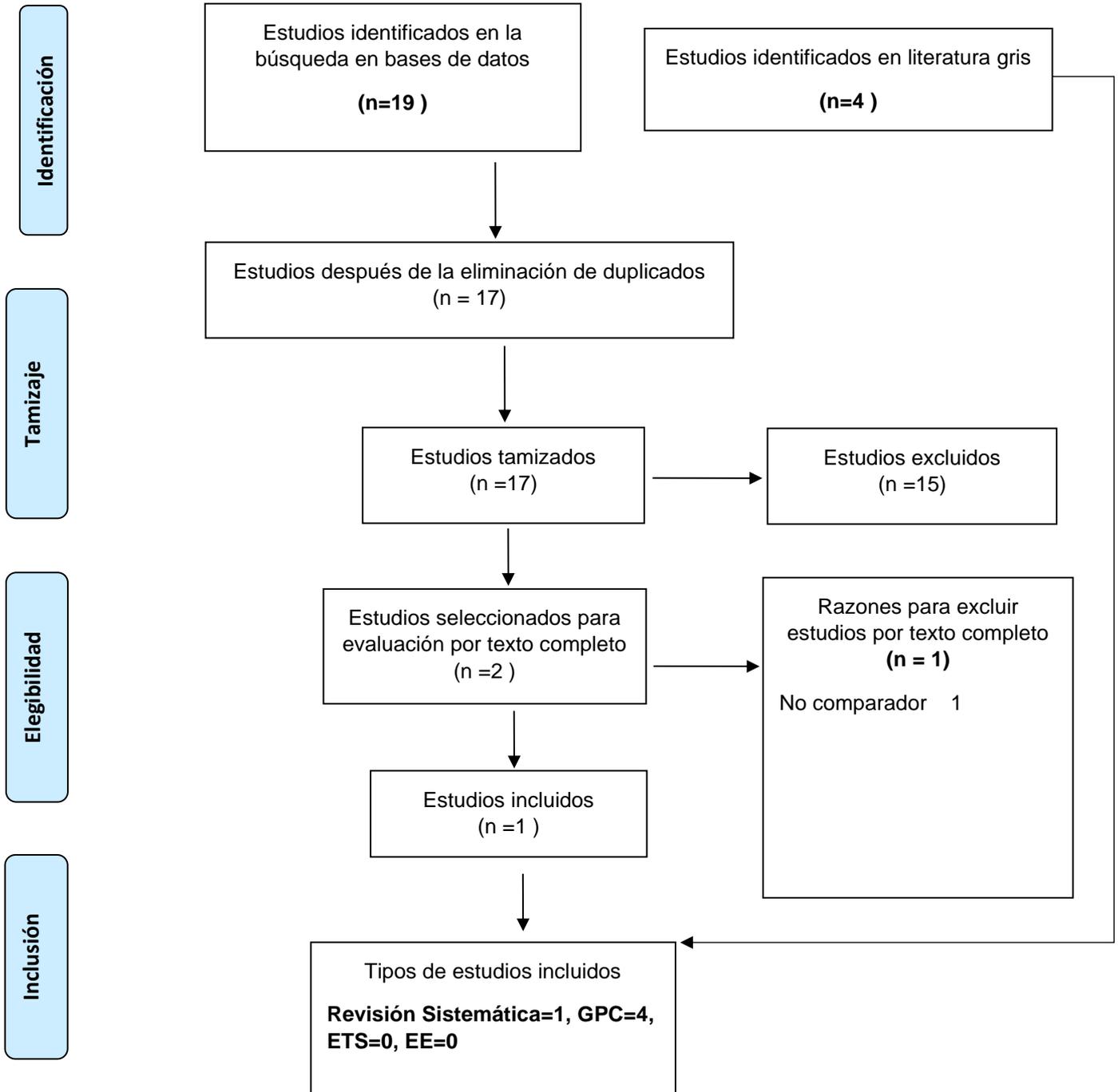
Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

### **III.5 Evaluación de calidad metodológica**

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

#### IV. RESULTADOS

**Gráfico 1:** Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

#### **IV.1 Selección de resultados**

Se identificó 01 revisión sistemática y 4 guías de práctica clínica.

#### **IV.2 Principales resultados**

##### **IV.2.1 Estudios comparativos de eficacia**

En el año 2015, Cheuk et al publicaron una RS (22) para determinar los efectos de diversas terapias profilácticas en la incidencia del SOS: evaluaron supervivencia, mortalidad, calidad de vida y seguridad de estas terapias en pacientes intervenidos por trasplante de precursores hematopoyéticos. La búsqueda finalizó en enero del 2015. Se incluyeron 14 RCTs, pero para los objetivos de la presente ETS sólo se describirán los que compararon UDCA. Cuatro ensayos, (N= 612) compararon nuestra tecnología de interés. Dos estudios compararon el UDCA con placebo, otro estudio comparó el UDCA con ningún tratamiento de profilaxis y el otro estudio comparó el UDCA más heparina versus heparina sola. La dosis de UDCA fue variable entre los diferentes estudios, uno incluyó el UDCA de 300mg dos veces al día de 12 a 24 horas antes del acondicionamiento hasta el alta o 30 días post-trasplante, otro estudio usó 600mg al día por 21 días desde la infusión de células madre hasta 80 días post-trasplante, otro estudio usó 6mg/kg dos veces al día desde el día de acondicionamiento hasta 90 días post-trasplante, y un estudio usó diferentes dosis dependiendo del peso corporal desde antes del acondicionamiento hasta el día 80 post-trasplante. .

En los resultados primarios se evaluó la incidencia del SOS, encontrándose que en los cuatro estudios el UDCA redujo el riesgo de desarrollo de SOS, comparado al grupo control, los resultados se sintetizaron en un meta análisis (RR 0.60, 95% intervalo de confianza (CI) 0.40 a 0.88, P = 0.01). El número necesario para tratar por un resultado beneficioso (NNT) fue 15 (95% CI 7 a 50). Sin embargo, hubo heterogeneidad entre los estudios para este resultado ( $I^2 = 59\%$ ;  $\text{Chi}^2$  test P = 0.06), lo que estaría relacionado a diferencias entre los regímenes de tratamiento de los pacientes, la data faltante también podría causar sesgos. Como un análisis de sensibilidad, un meta análisis de efectos aleatorios demostró que no hubo evidencia de la diferencia en la incidencia del SOS entre el UDCA y el grupo control (RR 0.55, 95% CI 0.28 a 1.08, P = 0.08). También se evalúa la supervivencia global, encontrándose que en tres estudios (77.5% de los participantes) no se demostró diferencia significativa en la supervivencia global para el UDCA versus los grupos control (Hazard

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

ratio (HR) 0.83, 95% CI 0.59 a 1.18, P = 0.30). Los estudios tuvieron moderada heterogeneidad ( $I^2 = 33\%$ , Chi<sup>2</sup> test P = 0.22). Un estudio no tuvo suficiente información para ser incluida en el meta análisis, sin embargo, se comentó en el estudio que las curvas de supervivencia no difirieron significativamente entre el tratamiento y los grupos control.

En los resultados secundarios se evalúa la mortalidad por todas las causas, encontrándose que el UDCA reduce la mortalidad a los 100 días post-trasplante comparado al grupo control (RR 0.70, 95% CI 0.50 a 0.99, P = 0.04), NNT fue 17 (95% CI 8 a 431). No hubo importante heterogeneidad entre los estudios para este resultado ( $I^2 = 0\%$ , Chi<sup>2</sup> test P = 0.46). Sin embargo, la data faltante podría resultar en sesgo. También se evalúa la mortalidad atribuible a SOS, se encuentra que el grupo con UDCA reduce esta mortalidad comparado al grupo control en los 4 estudios (RR 0.27, 95% CI 0.09 a 0.87, P = 0.03), NNT fue 34 (95% CI 16 a 220). Sin heterogeneidad importante para este resultado ( $I^2 = 0\%$ , Chi<sup>2</sup> test P = 0.81). Hubo datos faltantes que podrían condicionar sesgos para este resultado.

No se evaluó calidad de vida para los estudios que evaluaban UDCA. En 3 estudios ningún participante presento efectos adversos, sin embargo 2 estudios reportaron datos faltantes pudiendo conllevar a sesgos en el resultado. En el estudio que compara UDCA con heparina versus heparina sola, 8 participantes en el grupo de tratamiento reportaron sangrado o tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado, teniendo que retirarse del tratamiento. No hubo diferencia en la frecuencia de efectos adversos entre los grupos tratamiento y control (RR 0.90, 95% CI 0.37 to 2.22, P = 0.82, 1 estudio N=165).

#### **IV.2.2 Guías de práctica clínica**

En 2019, Mohamad Mohty et al (23) publicaron una consenso por un grupo internacional de expertos para la profilaxis, prevención y tratamiento curativo para el SOS en pacientes adultos. En terapia farmacológica mencionan que el UDCA ha sido evaluado en varios estudios randomizados, varios demostraron una disminución en la incidencia del SOS mientras otros fallaron en encontrar alguna diferencia. Sin embargo, los resultados de tres ensayos prospectivos que utilizaron ácido ursodeoxicólico versus ningún tratamiento como profilaxis, demostraron una reducción en la proporción de SOS (RR 0.34 CI 95%, 0.17 – 0.66). Además, la administración continua de UDCA hasta 90 días después del trasplante, redució significativamente la proporción de pacientes con altos valores de bilirrubina,

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

enfermedad de injerto contra huésped severo agudo, enfermedad de injerto contra huésped del hígado e intestinal, resultando en una una significativa menor mortalidad sin recaída y mejor supervivencia. Es así que el uso de UDCA se recomienda desde el inicio del condicionamiento hasta el día 90 post-trasplante.

En 2013, Fiona L. Dignan et al (24) publicaron la guía del comité británico para estándares en hematología - subgrupo de hematología oncológica y la sociedad británica para el trasplante de sangre y médula ósea, (BCSH/BSBMT, por sus siglas en inglés), para diagnóstico y tratamiento del SOS post-trasplante de células madre, donde sugieren el uso de defibrotido y de UDCA para el tratamiento profiláctico del SOS. Las otras terapias evaluadas en la guía fueron la HBPM, la antitrombina III, pentoxifilina y la PGE1, sin embargo, éstas no fueron recomendadas para la profilaxis de SOS por su falta de evidencia en eficacia y/o por su toxicidad.

En el 2017, Al Jefri AH et al (25) publicaron un consenso en prevención, diagnóstico y manejo regional del SOS post-trasplante de precursores / Norte de África hematopoyéticos de Medio Oriente. Recomiendan un diagnóstico clínico de SOS, profilaxis con defibrotido y/o UDCA en pacientes con elevado riesgo para SOS, y tratamiento con defibrotido para pacientes con severo/muy severo SOS (además, si clínicamente indicado en aquellos con moderado o rápidamente progresivo SOS, según la nueva clasificación de la sociedad europea para trasplante sanguíneo y de médula ósea).

En el 2010 la Sociedad Chilena de Trasplante, publicó un algoritmo de manejo de pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas(26). En este documento se menciona, que para la prevención del SOS se han usados diversos tratamientos como la HBPM, pentoxifilina, PGE1 y UDCA con resultados contradictorios, sin embargo recientemente se ha utilizado el defibrotido con resultados promisorios, siendo el tratamiento recomendado actualmente en dosis de 10 mg/kg de peso día, ya que es el único medicamento con resultados consistentes de éxito. En el capítulo de adultos no se menciona al SOS ni su tratamiento.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

#### **IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria**

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que evaluaran el ácido ursodeoxicólico.

#### **IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.**

No se encontraron evaluaciones económicas de la tecnología de la región.

#### **IV.3 Control de calidad: valoración del riesgo de sesgo**

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Cheuk et al. 2015 y esta se presenta en el anexo 5. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

### **V. CONCLUSIONES**

- La evidencia del ácido ursodeoxicólico en la profilaxis de síndrome de obstrucción sinusoidal es escasa. Basada en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad metodológica, se muestra que UDCA podría prevenir la incidencia de SOS comparado con placebo, no profilaxis o heparina. Además, se encontraron resultados superiores para UDCA con respecto a la mortalidad post-transplante después de 100 días y la mortalidad asociada a SOS. No se encontraron diferencias en la supervivencia global a largo plazo con los mismos comparadores. Tres GPC recomiendan el uso de UDCA en profilaxis de SOS mientras que una GPC no lo recomienda. En general, las GPC que recomiendan UDCA lo hacen mostrando defibrótico como otra opción no preferente para la misma indicación en la profilaxis de SOS. No existen estudios de comparaciones directas o indirectas entre UDCA y defibrótico.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## IX. REFERENCIAS

1. Marín-Gómez LM, Álamo-Martínez JM, Suárez-Artacho G, Ramírez-Santos J, Bernal-Bellido C, Barrera-Pulido L, et al. Is the sinusoidal obstructive syndrome post-liver transplantation a pathologic entity with a multifactorial etiology? *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015;107:235-9.
2. Nicholas T. Orfanidis M. Enfermedad Veno-Oclusiva Manual MSD Version para profesionales 2018 [02 de diciembre del 2019]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/trastornos-vasculares-del-h%C3%ADgado/enfermedad-venooclusiva?query=sindrome%20de%20obstruccion%20sinusoidal>.
3. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;53.
4. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;163(4):444-57.
5. Laurie D. DeLeve D-CV, and Guadalupe Garcia-Tsao. *Vascular Disorders of the Liver* 2009 02 de diciembre del 2019. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.22772>.
6. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento; 2017. Available from: <http://sah.org.ar/docs/2017/012-Trasplante%20de%20c%C3%A9lulas%20progenitoras%20hematopoy%C3%A9ticas.pdf>.
7. Carreras E. Prevención y tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática. *Gastroenterology*. 2011;34.
8. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(7):906-12.
9. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(7):1271-80.
10. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):400-9.
11. Helmy A. Review article: Updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23:11-25.
12. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD000222-CD.
13. Acido Ursodesoxicólico: Infinity Pharma; 2017 [Available from: <https://infinitypharma.com.br/uploads/insumos/pdf/a/acido-ursodesoxicolico.pdf>].
14. Romero Maldonado S, Godínez Téllez NC, Yescas-Buendía G, Fernández-Carrocera LA, Echániz Avilés MOL, Reyna Ríos ER. Efectividad del ácido ursodesoxicólico versus fenobarbital para el tratamiento de la colestasis en prematuros. *Ensayo clínico cruzado. Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2010;67:422-9.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

15. Cima. Ficha técnica: Ursobilane [Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56177/56177\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56177/56177_ft.pdf).
16. FDA Approved Drug Products U.S. Food & Drug Administration [01 de diciembre del 2019]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
17. I.y.D. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Peru: Dirección General de Medicamentos; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
18. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5029-34.
19. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
22. Cheuk DK, Chiang AK, Ha SY, Chan GC. Interventions for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in people undergoing haematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2015(5):Cd009311.
23. Mohty M, Malard F, Abecasis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. Bone Marrow Transplantation. 2019.
24. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology. 2013;163(4):444-57.
25. Al Jefri AH, Abujazar H, Al-Ahmari A, Al Rawas A, Al Zahrani Z, Alhejazi A, et al. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: Middle East/North Africa regional consensus on prevention, diagnosis and management. Bone Marrow Transplant. 2017;52(4):588-91.
26. Morales J. Capítulo XIV: Trasplante de progenitores hematopoyéticos en Pediatría. Flujograma de manejo. Chile: Sociedad Chilena de Trasplante; 2010. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/303804029\\_TRASPLANTE\\_DE\\_PROGENITORES\\_HEMATOPOYETICOS\\_EN\\_PEDIATRIA](https://www.researchgate.net/publication/303804029_TRASPLANTE_DE_PROGENITORES_HEMATOPOYETICOS_EN_PEDIATRIA).

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

## X. ANEXOS

Anexo 1:

SEATTLE MODIFICADO	BALTIMORE
<p>2 o más de los siguientes criterios deben presentarse dentro de los 20 días del trasplante:</p>	
<p>Bilirrubina &gt;34.2 <math>\mu</math>mol (2mg/dl)</p> <p>Hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho</p> <p>Ganancia ponderal (&gt;2% del peso pre-trasplante)</p>	<p>Bilirrubina debe ser &gt; 34.2<math>\mu</math>mol (2mg/dl) dentro de los 21 días del trasplante y 2 de los siguientes criterios deben estar presentes:</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Ascitis</p> <p>Ganancia ponderal (5% del peso pre-trasplante)</p>

Anexo 2: Escala de severidad de McDonald.

CRITERIOS	LEVE	MODERADO	SEVERO
Bilirrubina (mg/dl)	2.0 - 3.0	3.1 - 5.0	>5.0
Funcion hepática	<3 x normal	3/5 x normal	>5 x normal
Peso por encima del peso inicial	2%	2.1%-5%	>5%
Funcion renal	Normal	<2 x normal	$\geq$ 2 x normal
Tiempo de cambio	Lento (6-7 dias)	Moderado (4-5 dias)	Rapido (2-3 dias)

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Escala de severidad de la EBMT

	<b>Leve<sup>a</sup></b>	<b>Moderado<sup>a</sup></b>	<b>Severo</b>	<b>Muy severo DMO/FMO<sup>b</sup></b>
Tiempo desde el inicio de los síntomas <sup>c</sup>	>7 días	5-7 días	≤ 4 días	cualquier tiempo
Bilirrubina (mg/dl)	≥2 y <3	≥3 y <5	≥5 y <8	≥8
Cinética de la bilirrubina			Duplica el valor en 48 hs	
Transaminasas	≤ 2 del límite superior normal	>2 y ≤5 del límite máximo normal	>5 y ≤8 del límite máximo normal	> 8 del límite máximo normal
Ganancia de peso	< 5%	≥ 5% y < 10%	≥ 5% y < 10%	≥ 10%
Función renal	< 1,2 del basal al momento del trasplante	≥ 1,2 y < 1,5 del basal al momento del trasplante	≥ 1,5 y < 2 del basal al momento del trasplante	≥2 veces del basal u otros signos de DMO/FMO

El paciente se ubica en la categoría de severidad en la que cumple dos o más criterios.  
Si cumple con dos o más criterios de categorías diferentes, se lo ubica en la categoría de mayor severidad.  
El aumento de peso ≥ 5% y < 10% es un criterio de SOS severo, pero si no se acompaña de otro criterio de SOS severo se categoriza al paciente como SOS moderado.  
<sup>a</sup> Si están presentes dos o más factores de riesgo el paciente debe ser colocado en la categoría superior.  
<sup>b</sup> Los pacientes con DMO/FMO deben ser calificados como muy severos.  
<sup>c</sup> Tiempo desde que los primeros síntomas/signos comenzaron a aparecer (determinado retrospectivamente) y tiempo en que los síntomas/signos cumplieron los criterios diagnósticos.

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

Anexo 3: Factores de riesgo de enfermedad venooclusiva hepática

Factor de riesgo	Menor riesgo < mayor riesgo
<i>Tipo de trasplante</i>	Singénico/autogénico < alogénico
<i>Tipo de donante</i>	Hermano < otro familiar < donante no emparentado
<i>Grado de compatibilidad</i>	Hla idéntico < alguna incompatibilidad
<i>Tipo de progenitores</i>	SP < MO//con DLT < sin DLT
<i>Diagnóstico/estado</i>	No neoplasia < neoplasia/remisión < recidiva
<i>Acondicionamiento</i>	
— Tipo	AIR < AMA
— ICT	Fraccionada < dosis única
	Menos de 12Gy < más de 12 Gy
— Intensidad	Baja tasa de dosis < alta tasa de dosis
— Busulfán	Cy < Cy + ICT < BVC
— Forma administración	Bu IV < Bu ajustado a 900 mg/ml < Bu no ajustado
	Tiempo entre Cy e ICT 36 h < 12 hCy + Bu < Bu + Cy
<i>Edad/sexo</i>	Menor edad < mayor edad/hombres < mujeres
<i>Índice Karnofsky</i>	100-90 < inferior a 90
<i>Transaminasas pre-TPH</i>	Normales < altas
<i>Número de TPH</i>	Primero < segundo
<i>Irradiación hepática previa</i>	No < sí
<i>Estado del hígado</i>	Normal < fibrosis < cirrosis o infiltración
<i>Serología CMV</i>	Negativa < positiva
<i>Fiebre en acondicionamiento</i>	Ausente < presente
<i>Fármacos hepatotóxicos</i>	Progestágenos, ketoconazol, CyA, MTX, AnB, vancomicina, aciclovir, sirolimus, altas dosis gentuzumab pre-TPH

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Anexo 4:**

**BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS**

Fuente	Estrategia de búsqueda	Resultado
Pubmed	("Ursodeoxycholic Acid/therapeutic use"[Mesh]) AND ("hepatic veno-occlusive disease"[MeSH] OR "Hepatic Veno Occlusive Disease"[tiab] OR "Sinusoidal Obstruction Syndrome"[tiab])	17
LILACS	("ursodeoxycholic acid" OR "acido ursodeoxicólico") AND ("Hepatic Veno Occlusive Disease" OR "Sinusoidal Obstruction Syndrome")	1
Cochrane	"ursodeoxycholic acid" in All Text AND "hepatic veno-occlusive disease" in All Text - (Word variations have been searched)	1

**Estrategias de búsqueda en literatura gris**

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE.</u> <u>GOOGLE SCHOLAR.</u> <u>PROYECTO DIME</u>	" Ursodeoxycholic Acid ", " acido ursodeoxicólico ", "Hepatic Veno Occlusive Disease", "Sinusoidal Obstruction Syndrome", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", " evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica"

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

**Anexo 5: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)**

	(CHEUK et al. 2015)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	2
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	2
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	1
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	1
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1

	<b>FORMULARIO</b>	<b>FOR-CNSP-326</b>
	<b>INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA</b>	<b>Edición N° 02</b>

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	NA
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1
Observaciones	
Puntaje global	17