



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Mesalazina 500mg supositorio
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	Proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión
Número de casos anuales:	2/100.000
Motivo de la Solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> No especifica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Mesalazina (mesalamina)
Formulación propuesta para inclusión	Mesalazina 500mg supositorio
Verificación de Registro Sanitario¹:	02 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Sulfasalazina 500mg tableta

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa en fase aguda y en el mantenimiento de la remisión, el tratamiento con mesalazina supositorios es más eficaz y seguro que sulfasalazina?

P	En pacientes con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión
I	Mesalazina
C	Sulfasalazina
O	Remisión de la enfermedad Calidad de vida Eventos adversos

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Noviembre 2017

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Noviembre 2017

¿En pacientes con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa en fase aguda y en el mantenimiento de la remisión, el tratamiento con mesalazina supositorios es más eficaz y seguro que placebo?

P	En pacientes con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión
I	Mesalazina
C	Placebo
O	Remisión de la enfermedad Calidad de vida Eventos adversos Estancia hospitalaria

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta diciembre del 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>((“idiopathic proctocolitis” OR “ulcerative colitis” OR “Colitis Gravis” OR “inflammatory bowel disease” OR “proctitis” OR “proctitides” OR “proctocolitis” OR “Rectocolitis” OR “Hemorrhagic Rectocolitis” OR “Hemorrhagic Proctocolitis” OR “Ulcerative Rectocolitides” OR “Ulcerative Rectocolitis” OR “Ulcerative Proctocolitis” OR “Ulcerative Proctocolitides” OR “Proctosigmoiditis” OR “Rectosigmoiditis”) AND (“Mesalazine” OR “m Aminosalicylic Acid” OR “5 Aminosalicylic Acid” OR “meta Aminosalicylic Acid” OR “Asacol” OR “Asacolón” OR “Ascolitin” OR “Canasa” OR “Claversal” OR “Fivasa” OR “Salofalk” OR “Lixacol” OR “Mesalamine Hydrochloride” OR “Mesalamine Monosodium Salt” OR “Mesasal” OR “Novo 5 ASA” OR “Pentasa” OR “Rowasa” OR “5 Aminosalicylate” OR “5 ASA” OR “mesalamine”) AND (“Suppositories” OR “Suppository” OR “Supp” OR “Pessaries”)) OR ((“Colitis, Ulcerative”[Mesh] OR “Proctitis”[Mesh] OR “Proctocolitis”[Mesh]) AND “Mesalamine”[Mesh] AND “Sulfasalazine”[Mesh] AND (“Pessaries”[Mesh] OR “Suppositories”[Mesh]))</p> <p>Resultado: 14</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 0 Systematic Reviews: 1 Randomized Controlled Trial: 1</p>	0 MET/RS 0 ECAs

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>((“idiopathic proctocolitis” OR “ulcerative colitis” OR “Colitis Gravis” OR “inflammatory bowel disease” OR “proctitis” OR “proctitides” OR “proctocolitis” OR “Rectocolitis” OR “Hemorrhagic Rectocolitis” OR “Hemorrhagic Proctocolitis” OR “Ulcerative Rectocolitides” OR “Ulcerative Rectocolitis” OR “Ulcerative Proctocolitis” OR “Ulcerative Proctocolitides” OR “Proctosigmoiditis” OR “Rectosigmoiditis”) AND (“Mesalazine” OR “m Aminosalicylic Acid” OR “5 Aminosalicylic Acid” OR “meta Aminosalicylic Acid” OR “Asacol” OR “Asacolón” OR “Ascolitin” OR “Canasa” OR “Claversal” OR “Fivasa” OR “Salofalk” OR “Lixacol” OR “Mesalamine Hydrochloride” OR “Mesalamine Monosodium Salt” OR “Mesasal” OR “Novo 5 ASA” OR “Pentasa” OR “Rowasa” OR “5 Aminosalicylate” OR “5 ASA” OR “mesalamine”) AND (“Suppositories” OR “Suppository” OR “Supp” OR “Pessaries”)) OR ((“Colitis, Ulcerative”[Mesh] OR “Proctitis”[Mesh] OR “Proctocolitis”[Mesh]) AND “Mesalamine”[Mesh] AND (“Pessaries”[Mesh] OR “Suppositories”[Mesh]))</p> <p>Resultado: 127</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 6 Systematic Reviews: 13 Randomized Controlled Trial: 29</p>	2 MET/RS 12 ECAs

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La enfermedad inflamatoria intestinal se compone de dos trastornos principales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Estos trastornos tienen características patológicas y clínicas distintas y superpuestas.⁴

En América de Norte, las tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal oscilan entre 2.2 y 19.2 casos por 100000 personas por año para la colitis ulcerosa y de 3.1 a 20.2 casos por 100000 personas por año para la enfermedad de Crohn.⁵

La colitis ulcerativa se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación limitada a la mucosa del colon, comúnmente involucra el recto y puede extenderse a otras partes del colon. Los pacientes con colitis ulcerosa generalmente presentan diarrea, que puede estar asociada con presencia de sangre. Los movimientos intestinales son frecuentes y de volumen pequeño como resultado de la inflamación rectal, los síntomas asociados incluyen dolor abdominal tipo cólico, urgencia, tenesmo e incontinencia. Los pacientes con enfermedad principalmente distal pueden tener estreñimiento acompañado de secreción frecuente de sangre y moco. La gravedad de los síntomas puede variar desde una enfermedad leve con cuatro o menos deposiciones por día con o sin sangre, hasta enfermedad grave con más de 10 deposiciones por día con calambres severos y sangrado continuo.⁶

Los términos utilizados para describir la zona afectada⁷ son los siguientes:

- Proctitis ulcerativa se refiere a la enfermedad limitada al recto.
- La proctosigmoiditis ulcerativa se refiere a la enfermedad limitada al recto y al colon sigmoide y que no afecta al colon descendente.
- La colitis ulcerosa izquierda o distal se define como una enfermedad que se extiende más allá del recto y tan próximo con la flexura esplénica.
- La colitis extensa se refiere a la enfermedad que se extiende en sentido proximal a la flexura esplénica, pero conserva el ciego.
- Pancolitis se usa cuando el proceso inflamatorio se extiende a través del colon hacia el ciego.

Paredes J. et al.⁸ realizaron un estudio observacional, descriptivo, de tipo retrospectivo, con el objetivo de identificar las características socio-demográficas, clínicas y endoscópicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, así como la experiencia en su manejo en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Se revisaron los diagnósticos de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn en las historias clínicas, el período de estudio comprendió desde enero de 2004 hasta diciembre de 2014. El diagnóstico final lo determinó un gastroenterólogo clínico con experiencia en el diagnóstico y manejo de enfermedades inflamatorias intestinales.

El estudio evaluó sistemáticamente 137 historias clínicas, de las cuales 105 reunían los criterios de diagnóstico, se excluyeron 32 pacientes, de los cuales 17 estaban rotulados como enfermedad inflamatoria intestinal, pero en realidad su diagnóstico era otro, 9 tuvieron datos incompletos y 6 otros cuadros de colitis.

⁴ Peppercorn M, Cheifetz A. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

⁵ Peppercorn M, Cheifetz A. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

⁶ Peppercorn M, Kane S. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

⁷ Peppercorn M, Cheifetz A. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

⁸ Paredes J et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2016;36(3):209-18



Resultados:

- En el estudio se evidenció que el más frecuente fue la colitis ulcerosa (77%) seguida de la enfermedad de Crohn (23%).
- La edad media del inicio de síntomas en la colitis ulcerosa fue de 53.02 años y para la enfermedad de Crohn fue de 57.7 años.
- En cuanto a la región de procedencia, 73 pacientes (69.5%) eran oriundos de la costa; 30 (28.6%) de la sierra y 2 (1.9%) de la selva.
- El síntoma más frecuente en la colitis ulcerosa fue la diarrea en 62 pacientes (76,5%), seguida por el sangrado rectal y el dolor abdominal. Mientras que en la enfermedad de Crohn el síntoma predominante fue el sangrado y el dolor abdominal (66,6%, n=16), seguidos de la pérdida de peso.
- En cuanto al curso clínico 66 pacientes (81,4%) con colitis ulcerosa cursaron con al menos dos recaídas al año (en un tiempo de seguimiento promedio de 2 años). En la enfermedad de Crohn 15 pacientes (62,5%) tuvieron al menos dos recaídas al año (en un tiempo de seguimiento promedio de 2 años).
- En lo que se respecta a distribución endoscópica en la colitis ulcerosa 14 pacientes (17,2%) presentaban proctitis, 29 (35,8%) colitis izquierda, y 38 (47%) colitis extensa. En 7 pacientes se apreció, además, compromiso de íleon distal.
- En cuanto a la severidad al momento del diagnóstico, según la clasificación de Montreal, la distribución de pacientes fue la siguiente: leve (S1) 30 (37%); moderada (S2) 40 (49,3%), y severa (S3) 11 (13,7%).
Para la colitis ulcerosa, la localización anatómica fue la siguiente: ileal 20,8% (n=5); ileocolónica 54,2% (n=13); colónica 25% (n=6), y compromiso perianal 16,6% (n=4). Según la clasificación de Montreal el comportamiento al momento del diagnóstico fue: inflamatorio 54,2% (n=13); estenosante 25% (n=6); penetrante 20,8% (n=5), y 16,6% (n=4) con compromiso tanto estenótico y perianal.
- En este estudio se observa que el fármaco más usado en colitis ulcerosa para el tratamiento de inducción fueron los 5-ASA, en 98,7% (n=80) de los pacientes, todos por vía oral; siendo sulfasalazina la más usada en el 64,1% (n=52). Se usó corticoides en 55,5% (n=45) todos vía endovenosa durante 7 días. No se usó biológicos en ningún paciente. Se asoció antibióticos en 24,6% (n=20), los más usados fueron ciprofloxacino y metronidazol. Solo un paciente no recibió tratamiento de inducción, ya que fue manejado directamente en cirugía de emergencia.
- En cuanto a la enfermedad de Crohn, los fármacos más usados fueron los corticoides, 83,3% (n=20) de los pacientes, todos por vía endovenosa por un tiempo de 7 días. Los 5-ASA se usaron en 70,8% (n=17) todos por vía oral. En el 33,3% (n=8) de los pacientes se asoció antibióticos, y en 12,5% (n=3) azatioprina. El 33,3% (n=8) de los pacientes no respondieron a tratamiento de inducción por lo que se usó terapia de rescate con infliximab. El 16% (n=4) de los pacientes debutaron con complicaciones quirúrgicas y no recibieron tratamiento de inducción.
- En el tratamiento de mantenimiento en la colitis ulcerosa, los 5-ASA nuevamente fueron los más usados, en el 88,8% (n=72) de los pacientes, todos por vía oral; siendo 61,1% (n=44) con mesalazina y 38,9% (n=28) con sulfasalazina. La prednisona se usó en el 33,3% (n=27) de los pacientes, azatioprina en 9,8% (n=8). En esta serie se apreció que dos pacientes (2,4%) que no respondieron a tratamiento de mantenimiento se les indicó infliximab. Un paciente abandonó el tratamiento a los tres meses, por lo que se le consideró como no haber recibido tratamiento.
- En el tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn, los fármacos más usados fueron 5-ASA en 54,2% (n=13) de los pacientes, y azatioprina se usó en 37,5% (n=9). Infliximab se usó en el 33,3% (n=8), los mismos que lo recibieron como terapia de inducción, todos asociados a azatioprina. Prednisona se usó en 16,6% (n=4) de los pacientes. No recibieron tratamiento de mantenimiento el 8,3% (n=2), según se pudo verificar en las historias clínicas.
- La mortalidad en ambas enfermedades inflamatorias intestinales en este estudio fue de seis pacientes (5,7%). En colitis ulcerosa cuatro (4,9%), de los cuales dos fallecieron por



sepsis y dos de complicaciones postquirúrgicas. En la enfermedad de Crohn fallecieron dos pacientes (8,3%), ambos por complicaciones postquirúrgicas.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

FARMACOLOGÍA

1. MESALAZINA

La sulfasalazina fue el primer fármaco empleado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Al administrarse por vía oral la sulfasalazina se absorbe en el intestino delgado sólo alrededor de un 10% y el resto llega intacto al colon (de ahí es que solo es eficaz en la colitis ulcerosa y no en la enfermedad de Crohn). Una vez allí las bacterias anaeróbicas la desdoblan en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico 5-ASA (componente activo) por medio de una enzima azorreductasa.⁹

a. FARMACODINAMIA¹⁰

Mesalazina (5-ASA, mesalamina) es uno de los dos componentes de la sulfasalazina, siendo el otro la sulfapiridina. Mientras que la mesalazina es la fracción activa, la sulfapiridina es la responsable de la mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con sulfasalazina. Aunque se desconoce el mecanismo de la acción antiinflamatoria de la mesalazina se esgrimen varias posibilidades:

- Inhibición de la síntesis de prostaglandinas (vía inhibición de la ciclooxigenasa), reduciendo la producción de prostaglandinas inflamatorias.
- Inhibición de la síntesis de leucotrienos quimiotácticos (vía inhibición de la lipooxigenasa), reduciendo por tanto la inflamación.
- Inhibición de la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado.

Los datos más recientes sugieren que la mesalazina es un antioxidante biológico y su actividad está basada en la captación de radicales libres del oxígeno. En esta actividad, la mesalazina se diferencia de la sulfasalazina, sulfapiridina, N-acetil-5-ASA (Ac-5-ASA) y otros salicilatos.

b. FARMACOCINÉTICA¹¹

Absorción

Administración oral. Tras la administración de dosis orales de 500mg de mesalazina tres veces al día a pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario de 5-ASA y Ac-5-ASA (metabolito mayoritario) son de 0,7µg/mL y 1,2µg/mL, respectivamente. Los niveles máximos en plasma con las formas de liberación retardada se obtienen a las 5 horas de la ingesta. La recuperación (a la dosis más elevada) en orina (44%) y en heces (35%) indica que el 5-ASA está disponible para su acción local y sistémica. En sujetos sanos en ayunas, el pico de concentración plasmática de 1,3µg/mL y 2,3µg/mL de 5-ASA y Ac-5-ASA respectivamente, se obtuvo a las 6 horas de su administración.

⁹ Barreiro M. Semana de las enfermedades digestivas. Simposio satélite: colitis ulcerosa. [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: https://sepd.es/formacion/download.php?file=archivos/biblioteca/Colitis_ulcerosa_120.pdf

⁹ DynaMed powered by EBSCOhost® Ulcerative colitis [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/search/basic?vid=0&sid=ebfa0085-1216-4aa6-8e7e-1d2f6aae2c16%40sessionmgr104>

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MESALAZINA [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MESALAZINA [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>



Administración rectal de los supositorios. La administración tres veces al día de supositorios de 500mg de mesalazina a pacientes con colitis ulcerosa, produce concentraciones plasmáticas constantes de 5-ASA y Ac-5-ASA de 0,10µg/mL y 0,50µg/mL, respectivamente. La disponibilidad sistémica, medida en base a la recuperación urinaria, representa un 13%. Se ha observado una disponibilidad sistémica baja, 10,8%, en individuos sanos a los que se había administrado supositorios de 500mg de mesalazina.

Acetilación

La acetilación de 5-ASA ocurre en el hígado y en la pared del colon, independientemente del estado del acetilador. Parece que el proceso de acetilación es saturable; sin embargo, a dosis terapéuticas (250-500mg) ni la concentración plasmática máxima, ni el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo para 5-ASA mostraron ninguna desviación de la linealidad de la dosis en estado de equilibrio.

Eliminación

Tras la administración oral, el 5-ASA se elimina en un alto porcentaje como Ac-5-ASA, tanto en orina como en heces. De hecho más del 90% del fármaco detectado en la orina está en forma de metabolito. Después de la administración rectal, el 5-ASA se elimina principalmente inalterado en las heces.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate:^{12,13}

Proctitis ulcerosa o proctosigmoiditis

- En pacientes con proctitis o proctosigmoiditis leve o moderadamente activa recomienda la mesalazina para inducir la remisión. Los supositorios solo son efectivos para controlar la proctitis, mientras que los pacientes con proctosigmoiditis requieren enemas además de los supositorios.
- Se pueden requerir tratamientos alternativos para los pacientes que no pueden tolerar mesalazina por vía tópica:
 - Para los pacientes que no pueden tolerar mesalazina por vía tópica, recomienda preparaciones de esteroides en espuma y supositorios de esteroides.
 - Para los pacientes que no desean o no pueden tolerar ningún medicamento tópico, recomienda mesalazina por vía oral.
 - Para los pacientes que no responden a mesalazina por vía tópica, sugiere la combinación de mesalazina por vía tópica y preparaciones de esteroides.
 - Para los pacientes que no responden a medicamentos tópicos, recomienda la terapia de combinación de mesalazina por vía oral, mesalazina por vía tópica y esteroides por vía tópica.
- Para el mantenimiento de la remisión en pacientes que tienen más de una recaída al año y en todos los pacientes con proctosigmoiditis recomienda enemas de mesalazina. Los pacientes que requirieron mesalazina oral para lograr la remisión o que tienen recaídas múltiples en la terapia tópica deben continuar con mesalazina por vía oral para mantener la remisión.

¹² MacDermott R, Management of mild to moderate ulcerative colitis in adults. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

¹³ Peppercorn M, Management of severe ulcerative colitis in adults. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



Colitis de lado izquierdo, colitis extensa o pancolitis

- En pacientes con colitis leve/moderadamente activa del lado izquierdo/extensa/pancolitis, recomienda la terapia de combinación con mesalazina vía oral, mesalazina vía rectal o supositorios de esteroides o preparaciones en espuma.
- En pacientes que no responden a la terapia combinada de mesalazina oral y mesalazina y esteroides tópicos, recomienda el uso de glucocorticoides orales.
- Recomienda la terapia de mantenimiento con una combinación de mesalazina oral y tópica. Después que se haya logrado una respuesta clínica y/o una remisión adecuada, se debe continuar con la dosis de mesalazina oral para mantener la remisión, y la terapia con mesalazina tópica puede reducirse a una vez al día. Los glucocorticoides deben reducirse después que el paciente haya estado estable durante dos o cuatro semanas. Los pacientes con síntomas persistentes a pesar de los glucocorticoides o la colitis ulcerosa dependiente de esteroides, deben examinarse cuidadosamente para evaluar el cumplimiento de la medicación, descartar otras enfermedades concomitantes y determinar la necesidad de terapia médica adicional.

Colitis ulcerosa severa

- Para los pacientes con colitis ulcerosa grave, recomienda el tratamiento con glucocorticoides orales y dosis altas de mesalazina oral, y mesalazina o esteroides tópicos. La terapia con antibióticos se usa solo en pacientes con signos de toxicidad sistémica. Los pacientes que continúan teniendo síntomas graves a pesar de las dosis óptimas de glucocorticoides orales, dosis altas de mesalazina oral y mesalazina o esteroides tópicos; ellos deben ser hospitalizados para un tratamiento posterior, incluido líquidos y electrolitos intravenosos. Recomienda el tratamiento con glucocorticoides intravenosos en estos pacientes.
- En pacientes que responden a los glucocorticoides intravenosos deben convertirse a una dosis oral equivalente y luego suspenderse gradualmente. Recomienda el uso de mesalazina por vía oral para la terapia de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa grave.
- Los pacientes con colitis ulcerosa grave con >2 recaídas, que requieren glucocorticoides en 12 meses a pesar de las dosis óptimas de mesalazina por vía oral, pacientes que no pueden tolerar mesalazina y pacientes con colitis ulcerosa dependiente de esteroides, debe tratarse con 6-mercaptopurina/azatioprina o un agente anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

Colitis fulminante

- Colitis fulminante se refiere a un subgrupo de pacientes con colitis ulcerosa grave que tienen más de 10 deposiciones por día, hemorragia continua, dolor abdominal y distensión, y síntomas tóxicos agudos y graves que incluyen fiebre y anorexia.
- Los pacientes con colitis ulcerativa fulminante deben ser ingresados a un hospital, monitoreados de cerca. Recomienda el tratamiento con líquidos endovenosos, antibióticos de amplio espectro y glucocorticoides intravenosos.
- En pacientes que no responden a los glucocorticoides intravenosos después de 3 días, recomienda el tratamiento ciclosporina o infliximab.
- Los pacientes con colitis fulminante que suspenden el tratamiento con ciclosporina o infliximab (ya sea por falta de respuesta o por recaída) dentro de 4 o 7 días, y aquellos con megacolon tóxico que no responden a la terapia dentro de las 72 horas, requieren colectomía.

Dynamed¹⁴:Tratamiento de la colitis ulcerosa:

- Los objetivos del tratamiento son la inducción y el mantenimiento de la remisión de los síntomas para mejorar la calidad de vida, reducción de la necesidad a largo plazo de corticosteroides y minimización del riesgo de cáncer.
- Para la inducción de la remisión de la enfermedad leve a moderada:
 - Para solamente la enfermedad distal, las opciones de primera línea incluyen 5-ASA por vía tópica u oral, o esteroides rectales.
 - La 5-ASA rectal es eficaz para la colitis ulcerosa distal activa y superior a los esteroides rectales o aminosalicilatos orales.
 - La 5-ASA oral incluyen la sulfasalazina hasta 4-6g/día u otro medicamento 5-ASA (mesalazina, olsalazina, balsalazida) hasta 4.8g/día
 - Para la enfermedad extensa, los medicamentos orales 5-ASA son de primera línea, junto con mesalazina tópica o esteroides tópicos, si es necesario.
 - La combinación de 5-ASA oral y tópico parece ser más efectiva que cualquiera de las dos por sí sola.
 - Para los pacientes con enfermedad distal o extensa, refractaria a los medicamentos anteriores en dosis máxima, o si padecen enfermedades sistémicas, las opciones incluyen:
 - Esteroides orales (como prednisona hasta 40-60mg/día)
 - Inhibidores del factor de necrosis tumoral, como infliximab con régimen de inducción de 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6.
- Para la enfermedad severa
 - En pacientes con colitis tóxica, hospitalizar para administrar esteroides intravenosos (hidrocortisona 300mg/día o metilprednisolona 60mg/día si el paciente ha recibido esteroides en el mes anterior).
 - Si es un megacolon tóxico (dilatación no obstructiva total o segmentaria ≥ 6 cm):
 - ♦ Nada por la boca.
 - ♦ Tubo de descompresión del intestino delgado.
 - ♦ Girar con frecuencia hacia la posición prona o de codo-rodilla para ayudar en la evacuación de gases intestinales.
 - ♦ Corregir agresivamente cualquier hipocalcemia o hipomagnesemia.
 - ♦ Los antibióticos de amplio espectro a menudo se usan empíricamente pero la duración del tratamiento es controvertida.
 - ♦ Evitar medicamentos con propiedades anticolinérgicas o narcóticas.
 - Si no hay mejoría significativa dentro de los 3-5 días de la hospitalización, las opciones incluyen:
 - ♦ Ciclosporina intravenosa
 - ♦ Infliximab
 - ♦ Colectomía
 - Si el paciente no presenta colitis tóxica y puede tratarse como paciente ambulatorio:
 - Maximizar la terapia de prednisona oral (40-60mg), aminosalicilatos orales (sulfasalazina 4-6g, mesalazina 4.8g, balsalazida 6.75g) y medicamentos rectales.
 - Considerar el uso del inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) si no responde a prednisona oral, aminosalicilatos orales y medicamentos rectales a dosis máxima.
- Mantenimiento de la remisión para la enfermedad distal y extensa de leve a moderada.
 - Para proctitis ulcerativa y/o colitis distal, supositorios de mesalazina son efectivos para mantener la remisión.
 - Para la colitis distal o extensa, los medicamentos 5-ASA orales son eficaces para mantener la remisión.
 - La combinación de la mesalazina oral y tópica es más efectiva que la mesalazina oral sola.

¹⁴ DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 474224, Opioids for chronic cancer pain; [updated 2017 Sep 11, cited Noviembre 2017]; Available from <http://search.ebscohost.com/>



- Si el paciente es refractario a los medicamentos 5-ASA, las opciones incluyen:
 - Azatioprina
 - 6-mercaptopurina
 - Inhibidor de TNF (infliximab)
- No tratar con esteroides de manera crónica; use azatioprina o 6-mercaptopurina como agentes ahorradores de esteroides.
- Para pacientes con enfermedad de moderada a grave que no responden a medicamentos 5-ASA, esteroides o inhibidores de TNF, considerar el uso de vedolizumab.

BestPractice¹⁵:

Colitis distal leve a moderada, episodios agudos

- El tratamiento de la enfermedad distal leve a moderada se maneja con mesalazina tópica o corticosteroides tópicos y mesalazina oral.
- La monoterapia con mesalazina tópica es más eficaz que la monoterapia con corticosteroides tópicos o la monoterapia con mesalazina oral.
- El tratamiento con mesalazina por vía rectal debe considerarse como tratamiento de primera línea para los pacientes con colitis ulcerosa distal de leve a moderadamente activa.
- El tratamiento por vía tópica con terapia de mesalazina oral es más eficaz que aplicar alguno de ellos de manera individual.
- La elección de recibir tratamiento por vía tópica, por vía oral o una combinación de ambos tratamientos se basa en la elección del paciente y también la eficacia.
- Cuando se utilizan corticosteroides tradicionales por vía rectal, se debe recordar que se absorbe aproximadamente la mitad de la dosis, lo cual puede provocar efectos adversos si el corticosteroide se utiliza a largo plazo.

Colitis distal leve a moderada, mantenimiento de la remisión

- La mayoría de los pacientes con enfermedad leve a moderada necesita de tratamiento de mantenimiento.
- La remisión se puede mantener con mesalazina tópica, en forma de supositorios, en la proctitis o con enemas en la enfermedad del lado izquierdo.
- El tratamiento por vía tópica combinado con mesalazina oral es más eficaz que solo el tratamiento por vía oral.
- La mesalazina tópica es eficaz para la prevención de una recidiva de la colitis ulcerosa latente en la enfermedad del lado izquierdo y la proctitis y el tratamiento intermitente con mesalazina por vía tópica aparentemente es superior al tratamiento con mesalazina por vía oral para la prevención de una recidiva de la colitis ulcerosa latente.
- Los corticosteroides tópicos no son eficaces para mantener la remisión.

Enfermedad extensiva leve a moderada, episodios agudos

- La sulfasalazina y la mesalazina son fármacos de primera línea. Hay más experiencia clínica con la sulfasalazina que con la mesalazina, la balsalazida o la olsalazina.
- En caso que los aminosalicilatos orales sean ineficaces, los corticosteroides orales son el tratamiento de segunda línea. Generalmente, este es eficaz en el transcurso de 1 a 2 semanas; después, debe disminuirse muy gradualmente la administración.
- Si no hay una respuesta adecuada a la prednisolona oral después de 2 a 4 semanas, se debe considerar incorporar tacrolimus oral en la colitis ulcerosa leve a moderada para inducir la remisión.

¹⁵ BestPractice [Internet]. Soubieres A. BMJ British Medical Journal. Colitis ulcerosa; [updated 2016, cited Diciembre 2017]; Available from <http://es.bestpractice.bmj.com>.

Enfermedad extensiva leve a moderada, mantenimiento de la remisión

- El tratamiento con aminosalicilato oral es necesario para controlar la enfermedad. La dosis ideal es entre 2 y 3g/día, y no es necesario que se administre en tomas fraccionadas.
- Los pacientes que requieran tratamiento con corticosteroides para las reagudizaciones recurrentes deben ser tratados con fármacos ahorradores de corticosteroides para la enfermedad refractaria. Según las preferencias del paciente, la beclometasona oral también puede considerarse para el mantenimiento de la remisión.

Colitis grave

- Los pacientes deben recibir tratamiento por vía tópica y dosis máximas de aminosalicilato oral, además de corticosteroides sistémicos. Si los síntomas persisten a pesar de las dosis máximas de los tratamientos por vías tópica y oral, el paciente debe ser hospitalizado y tratado con corticosteroides parenterales.
- Si el paciente no mejora después de 3 días, se debe considerar el tratamiento con ciclosporina o infliximab, o remitir el paciente a cirugía.

Tratamiento urgente de colitis extensiva, distal y fulminante

- Estos pacientes deben ser hospitalizados, y se debe iniciar la administración de corticosteroides parenterales.
- Según la situación clínica, es posible que se necesiten fluidoterapia intravenosa.
- La mayoría de las guías de práctica clínica también recomiendan antibióticos de amplio espectro, a pesar que los ensayos clínicos no han demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia.
- La colectomía se indica si el paciente no responde, o empeora, a pesar de recibir tratamiento médico agresivo en el transcurso de 24 a 48 horas.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

INTERNACIONALES

COREA (2017)¹⁶

La Asociación Coreana para el Estudio de Enfermedades Intestinales en su guía de para el tratamiento de la colitis ulcerosa, señala:

1. Colitis ulcerosa leve a moderada

Proctitis:

- El tratamiento inicial preferido para la proctitis leve a moderado es la administración de supositorios de 5-ASA 1g/día o enema 1-2g/día
- Los corticoides tópicos se recomiendan cuando los 5-ASA tópicos son ineficaces o tienen efectos adversos
- El uso de 5-ASA tópico en combinación con 5-ASA oral (>2g/día) o corticoides tópicos es más efectivo que usarlo individualmente y se debe considerar para la intensificación del tratamiento.
- Se recomienda la evaluación de la terapia al tratamiento después de 4-8 semanas de terapia de inducción de 5-ASA oral/rectal para determinar la necesidad de modificar la terapia.
- Los corticosteroides orales (prednisona 30-40 mg/día, o 0.5-1.0 mg/día) se recomiendan cuando las terapias con 5-ASA y/o corticosteroides tópicos son ineficaces.

¹⁶ Hwan Chang et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. Intest Res 2017;15(1):7-37

Colitis izquierda y extensa:

- Se recomienda 5-ASA oral a una dosis de $\geq 2.4\text{g/día}$ para la colitis izquierda leve a moderada y colitis extensa.
- La terapia de combinación con 5-ASA oral y 5-ASA tópico (0.25-1.0g/día) es más efectiva que la monoterapia con 5-ASA oral.
- El efecto de inducción de la remisión es similar entre tomar 5-ASA oral una vez al día y tomar la misma dosis dividida por día. Por lo tanto, la decisión debe tomarse según las preferencias y el cumplimiento del paciente.
- Se recomienda corticosteroides por vía oral (prednisolona 30-40mg/día o 0.5-1.0mg/kg) cuando el uso adecuado de 5-ASA es ineficaz o se acompaña de síntomas sistémicos.

Colitis ulcerosa leve a moderada refractaria a corticosteroides:

- Se recomienda el tratamiento con factor de necrosis tumoral (TNF) cuando la dosificación y duración del tratamiento con corticosteroides o una combinación de corticosteroides y tiopurina no mejoran los síntomas, o si el tratamiento no es tolerable para el paciente. En Corea del Sur, infliximab, adalimumab y golimumab se usan como terapia anti-TNF.

2. Manejo de la colitis ulcerosa moderada a grave

Terapias convencionales y corticosteroides

- Se recomienda la administración oral de corticosteroides como tratamiento de inducción de la remisión inicial de la colitis ulcerosa de moderada a grave.
- Los pacientes con colitis ulcerosa grave que tienen síntomas tóxicos sistémicos deben ser ingresados a un establecimiento de salud y tratados con corticosteroides intravenosos (metilprednisolona 40-60mg/día o hidrocortisona 300-400mg/día).
- Para confirmar la respuesta de los pacientes con colitis ulcerosa grave al tratamiento intravenoso con corticosteroides, se debe evaluar la frecuencia de evacuación intestinal, el nivel de PCR y la radiografía simple de abdomen dentro de los 3 a 7 días posteriores al tratamiento. Si no se observa mejoría después de 7-14 días, se debe analizar otros métodos de tratamiento, incluida la terapia intravenosa con ciclosporina, la terapia con anti-TNF y la cirugía.

Colitis ulcerosa de moderada a grave refractario a esteroides

- La terapia anti-TNF se recomienda para pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave que no responden a la terapia con corticosteroides.
- La infección por citomegalovirus debe verificarse en la colitis ulcerosa grave, que no responde a los corticosteroides intravenosos. Si se encuentra una infección, se recomienda tratamiento antiviral (ganciclovir 5.0-7.5mg/kg/12 h).
- La ciclosporina intravenosa se considera para los pacientes con colitis ulcerosa grave que no responde a los corticosteroides intravenosos.
- Se considera colectomía si un paciente con colitis ulcerosa grave refractaria a corticosteroides por vía intravenosa, presenta agravamiento de los síntomas clínicos o no responden al tratamiento con infliximab o ciclosporina.

AUSTRALIA (2017)¹⁷

La Electronic Therapeutic Guidelines-eTG sobre "Colitis ulcerosa" recomienda:

¹⁷ eTG complete [online database]. Ulcerative colitis, Therapeutic Guidelines Limited, [updated 2017, cited diciembre 2017]; Available from <http://etg.tg.org.au/ip>.

Terapia de inducción para proctitis activa o colitis distal

- El tratamiento inicial para la proctitis activa o colitis distal es una combinación de 5-ASA rectales y orales; esto es más efectivo que la terapia solo por una ruta.
- La elección de la preparación rectal depende del sitio de la inflamación. Los pacientes con proctitis aislada pueden tratarse solo con supositorios, particularmente si la inflamación está limitada a 20cm del borde anal.
- Si la inflamación se extiende más allá de 20cm del borde anal, se debe utilizar una preparación de espuma o enema.
- Si los 5-ASA no son efectivos, agregar terapia con corticosteroides rectales.
- La mesalazina rectal se puede considerar como terapia de mantenimiento para pacientes con recaídas repetidas.

Terapia de inducción para la colitis ulcerosa extensa

- Para los pacientes con colitis ulcerosa extensa leve, un 5-ASA oral a menudo es efectivo, pero no funciona tan rápido como un corticosteroide oral.
- Para los pacientes que no responden a la terapia con 5-ASA oral o aquellos con enfermedad moderada, agregar un corticosteroide oral.
- Para pacientes con un historial de reacciones adversas a los corticosteroides sistémicos o precauciones para su uso, considerar el uso de preparaciones de budesonida.

Tratamiento de la colitis ulcerosa crónico-activa o frecuentemente recurrente

- Algunos pacientes con colitis ulcerosa no responden a un 5-ASA oral y un corticosteroide, o requieren ciclos repetidos o prolongados de corticosteroides para controlar la actividad de la enfermedad.
- Las opciones de tratamiento en estos pacientes incluyen la adición de un fármaco inmunomodulador (por ejemplo: azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, infliximab, vedolizumab) o cirugía.
- La elección de la terapia depende de la situación clínica y debe ser individualizada.
- Los medicamentos inmunomoduladores se asocian con efectos adversos significativos. Controlar cuidadosamente las complicaciones, especialmente durante los primeros 3 meses de terapia.

Tratamiento de la colitis ulcerosa aguda grave

- Se debe administrar reemplazo de líquidos, electrolitos o sangres cuando sea necesario, junto con corticosteroides intravenosos.
- Sustituir los corticoides cuando la actividad de la enfermedad haya disminuido y asegurarse que la respuesta se mantenga antes del alta hospitalaria.
- Iniciar con 5-ASA y azatioprina o mercaptopurina.
- Administrar profilaxis para reducir el riesgo de tromboembolia venosa.

LATINOAMÉRICA (2016)¹⁸

La Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) en su publicación "Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation", señala:

- El tratamiento con aminosalicilatos tópicos en dosis de 1g/día se recomienda como primera elección para inducir remisión en pacientes con proctitis activa leve a moderada.

¹⁸ Yamamoto-Furusho et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Revista de Gastroenterología de México. 2017;82(1):46--84



- El tratamiento con aminosalicilatos orales en dosis entre 3.0 y 4.8g por día o sulfasalazina 4.5g por día se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto.
- El tratamiento concomitante con aminosalicilatos orales y tópicos es superior a los aminosalicilatos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto.
- Una dosis diaria de aminosalicilatos orales puede ser utilizada para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática y así mejorar la adherencia al tratamiento.
- En los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática leve a moderada que logran una remisión clínica con aminosalicilatos orales o tópicos, se recomienda continuar con la misma terapia para el mantenimiento de la remisión completa. La dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y la dosis recomendada es al menos 2g/día.
- En pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática moderada a severa de cualquier extensión, se indica el uso de esteroides sistémicos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión clínica. Se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales como terapia de segunda línea para la inducción de remisión de pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática activa leve a moderada que son resistentes a los aminosalicilatos. No se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales por más de 12 semanas. Los esteroides no son de utilidad en la terapia de mantenimiento de remisión en la colitis ulcerosa idiopática. Además, su uso prolongado se asocia con efectos adversos.
- Los esteroides rectales se indican como terapia de segunda línea para la inducción de remisión completa en pacientes con proctitis ulcerosa leve a moderada que no responden a 5-ASA tópico.
- El uso de esteroides orales novedosos de biodisponibilidad baja, como la budesonida multi-matrix, se indica para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática activa leve a moderada de cualquier extensión que es resistente a los aminosalicilatos. Esto puede intentarse antes del uso de esteroides sistémicos.
- El uso de esteroides sistémicos intravenosos, como hidrocortisona 100mg cada 6 a 8 h o metilprednisolona 60mg por día, se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática severa aguda que requieren hospitalización.
- Los inmunomoduladores de tiopurina no son recomendados para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática corticorresistente activa leve a moderada.
- El uso de inmunosupresores de tiopurina se recomienda para el mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática corticodependiente.
- Se recomienda la ciclosporina IV, en centros con experiencia en su uso, a una dosis de 2mg/kg para la inducción de remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática activa severa refractaria a los esteroides sistémicos IV.
- La terapia biológica anti-FNT (infliximab, adalimumab y golimumab) es indicada en pacientes con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática con actividad moderada a severa.

CANADÁ (2015)¹⁹

Bressler B et al. publicaron la "Guía de práctica clínica para el tratamiento médico de la colitis ulcerosa no hospitalizada: consenso de Toronto", en la cual señala:

¹⁹ Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B, on behalf of the Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group, Afif W, Bernard E-J, Borgaonkar M, Devlin S, Fedorak R, Nguyen GC, Penner R, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Seow CH, Sy R, Targownik L, Thomson P, Van Assche G, Williams C, Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Non-Hospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus, *Gastroenterology* (2015), doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001.



- En pacientes con proctitis ulcerativa activa de leve a moderada, recomienda 5-ASA por vía rectal, a una dosis de 1 gramo diario como tratamiento de primera línea para inducir la remisión sintomática.
- En pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada, recomienda enemas de 5-ASA, a una dosis de al menos 1 gramo diario como terapia de primera línea alternativa para inducir la remisión completa.
- En pacientes con colitis ulcerosa activa leve a moderada de cualquier enfermedad más allá de la proctitis, recomienda una preparación oral de 5-ASA, a dosis entre 2.0 y 4.8 gramos por día, como una terapia alternativa de primera línea para inducir la remisión completa.
- En pacientes con colitis ulcerosa activa leve a moderada de cualquier extensión más allá de proctitis, sugiere la combinación de una preparación de 5-ASA rectal y una oral, sobre 5-ASA oral solo como una terapia alternativa de primera línea para inducir la remisión completa.
- Recomienda que los pacientes con colitis ulcerosa sean evaluados para determinar falta de respuesta sintomática a la terapia de inducción con 5-ASA oral/rectal en 4 a 8 semanas para determinar la necesidad de modificar la terapia.
- En pacientes con remisión completa inducida por 5-ASA por vía oral o rectal de colitis ulcerativa activa o proctitis de actividad leves a moderada, recomendamos continuar la misma terapia para mantener la remisión completa.
- En pacientes con remisión completa inducida por 5-ASA oral de la colitis ulcerosa activa leve a moderada de cualquier extensión de la enfermedad, recomienda una terapia oral continua de al menos 2 gramos por día para mantener la remisión completa.
- En pacientes seleccionados, sin tratamiento previo con 5-ASA con colitis ulcerosa que lograron la remisión sintomática con corticosteroides orales, sugiere una preparación oral de 5-ASA de al menos 2 gramos/día mientras se evalúa la remisión completa libre de corticosteroides.
- En pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada o proctitis que falla la terapia 5-ASA rectal, sugiere corticosteroides rectales como tratamiento de segunda línea para inducir la remisión completa.
- En pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada de cualquier extensión de la enfermedad, sugieren budesonida de administración oral como terapia de primera línea alternativa para inducir la remisión completa.
- Recomienda que los pacientes con colitis ulcerosa sean evaluados para determinar falta de respuesta sintomática a la terapia de inducción con corticosteroides dentro de las 2 semanas para modificar la terapia.
- En pacientes seleccionados con colitis ulcerosa que han alcanzado la remisión sintomática con los corticosteroides orales, sugieren la monoterapia con tiopurina como una opción para mantener la remisión completa libre de corticosteroides.
- En pacientes con colitis ulcerosa que no usan tiopurinas o corticosteroides, recomendamos la terapia anti-TNF para inducir la remisión completa libre de corticosteroides.

REINO UNIDO (2013)²⁰

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la colitis ulcerativa señala:

- *Para inducir la remisión de la primera presentación leve a moderada o una exacerbación inflamatoria de proctitis o proctosigmoiditis.*
 - Ofrecer un aminosalicilato tópico solo (supositorio o enema, teniendo en cuenta las preferencias de las personas), o
 - Considerar agregar un aminosalicilato por vía oral a un aminosalicilato tópico, o
 - Considerar un aminosalicilato oral solo, teniendo en cuenta las preferencias de las personas y explicando que esto no es tan eficaz como un aminosalicilato tópico solo o un tratamiento combinado.

²⁰ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Ulcerative Colitis: management. Clinical guideline; [updated 2013, cited enero 2018]; Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/ulcerative-colitis-management-pdf-35109695126725>

- *Para inducir la remisión de la primera presentación leve a moderada o una exacerbación inflamatoria de proctitis o proctosigmoiditis que no pueden tolerar o en quienes los aminosalicilatos están contraindicados.*
 - Ofrecer un corticoide tópico, o
 - Considerar el uso de prednisolona oral, teniendo en cuenta las preferencias de la persona.

- *Para mantener la remisión después de una exacerbación inflamatoria leve a moderada de proctitis o proctosigmoiditis, considerar las siguientes opciones, teniendo en cuenta las preferencias del paciente:*
 - Un aminosalicilato por vía tópica solo (diario o intermitente), o
 - Un aminosalicilato por vía oral más un aminosalicilato tópico (diario o intermitente), o
 - Un aminosalicilato por vía oral solo, explica que esto puede no ser tan eficaz como el tratamiento combinado o un aminosalicilato tópico intermitente solo.

VII. **RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD**

En la búsqueda realizada en PubMed para responder la primera pregunta clínica “¿En pacientes con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa en fase agudas y en el mantenimiento de la remisión, el tratamiento con mesalazina supositorios es más eficaz y seguro que sulfasalazina?”, no se encontraron meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos controlados aleatorizados que respondieran la pregunta clínica.

En la búsqueda realizada en PubMed para responder la segunda pregunta clínica “¿En pacientes con diagnóstico de proctitis o proctosigmoiditis ulcerativa en fase aguda y en el mantenimiento de la remisión, el tratamiento con mesalazina supositorios es más eficaz y seguro que placebo?”, se encontraron los siguientes resultados:

a. **META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS**

Marshall J (2012)²¹

Marshall J et al. realizaron una revisión sistemática y meta-análisis (Cochrane) con el objetivo de evaluar la eficacia del 5-ASA vía rectal para mantener la remisión de la colitis ulcerosa distal.

Se realizó una búsqueda de la literatura de 1966 al 2012. Los estudios elegibles fueron ensayos aleatorizados de 5-ASA vía rectal controlados con placebo u otro tratamiento activo durante un periodo mínimo de 6 meses. Los pacientes debían tener al menos 12 años de edad con una extensión de la enfermedad de al menos 60cm del borde anal o distal, a la flexura esplénica, según lo determinado por enema de bario, colonoscopia o sigmoidoscopia.

Nueve estudios (484 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión pre-especificados. Seis estudios se calificaron como de bajo riesgo de sesgo. Tres estudios han sido calificados como alto riesgo de sesgo debido al cegamiento (dos abiertos y uno simple ciego). La dosis diaria total de 5-ASA osciló entre 0.5g y 4g. El 5-ASA se ha administrado como un enema líquido en cinco estudios o como supositorio en cuatro estudios. El seguimiento varió de 6 a 24 meses.

Los resultados del estudio señalan que el 5-ASA por vía rectal fue significativamente superior al placebo para el mantenimiento de la remisión sintomática durante un periodo de 12 meses. El 42% de los pacientes en el grupo de 5-ASA vía rectal mantuvieron la remisión sintomática en comparación con el 30% de los pacientes en el grupo placebo (4 estudios, 301 pacientes, RR 2.22, IC95% 1.26 – 3.90, I² = 60%, p<0.01). Un análisis de GRADE indicó que la calidad

²¹ Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD004118.

general de la evidencia para el resultado primario fue baja debido a la imprecisión e inconsistencia.

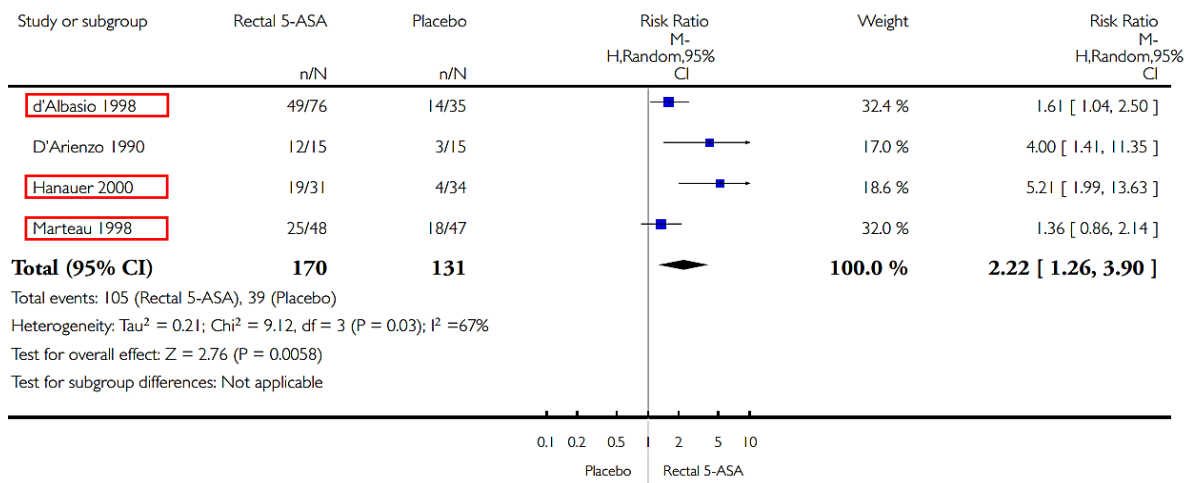
El 5-ASA por vía rectal fue significativamente superior a placebo para el mantenimiento de la remisión endoscópica durante un periodo de 12 meses. El 75% de los pacientes en el grupo de 5-ASA vía rectal mantuvieron la remisión endoscópica en comparación con el 15% de los pacientes del grupo placebo (1 estudio, 25 pacientes, RR 4.88, IC95% 1.31 – 18.18, $p < 0.05$). El 80% de los pacientes en el grupo 5-ASA por vía rectal mantuvieron la remisión en comparación con el 70% de los pacientes en el grupo 5-ASA vía oral (2 estudios: 91 pacientes, RR 1.14, IC95% 0.90 – 1.45, $I^2 = 0\%$, $p = 0.26$).

Comparison 1 Rectal 5-ASA versus placebo, Outcome 1 Symptomatic remission.

Review: Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis

Comparison: 1 Rectal 5-ASA versus placebo

Outcome: 1 Symptomatic remission

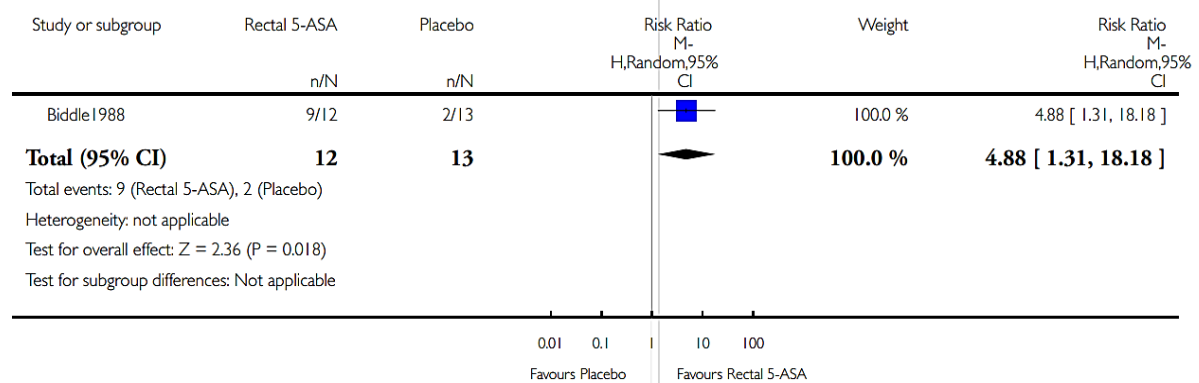


Comparison 1 Rectal 5-ASA versus placebo, Outcome 2 Endoscopic remission.

Review: Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis

Comparison: 1 Rectal 5-ASA versus placebo

Outcome: 2 Endoscopic remission

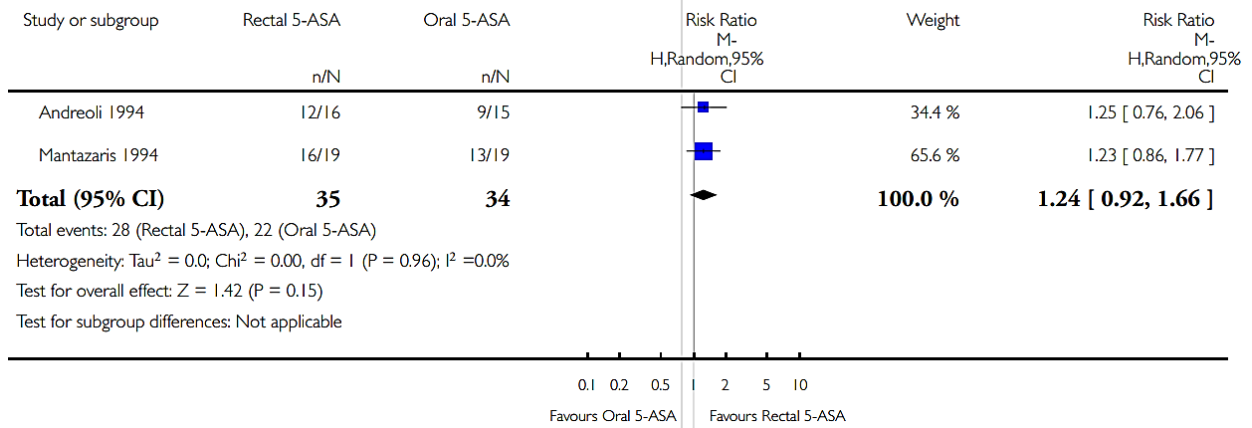


Comparison 2 Rectal 5-ASA versus oral 5-ASA, Outcome 1 Symptomatic remission.

Review: Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis

Comparison: 2 Rectal 5-ASA versus oral 5-ASA

Outcome: 1 Symptomatic remission

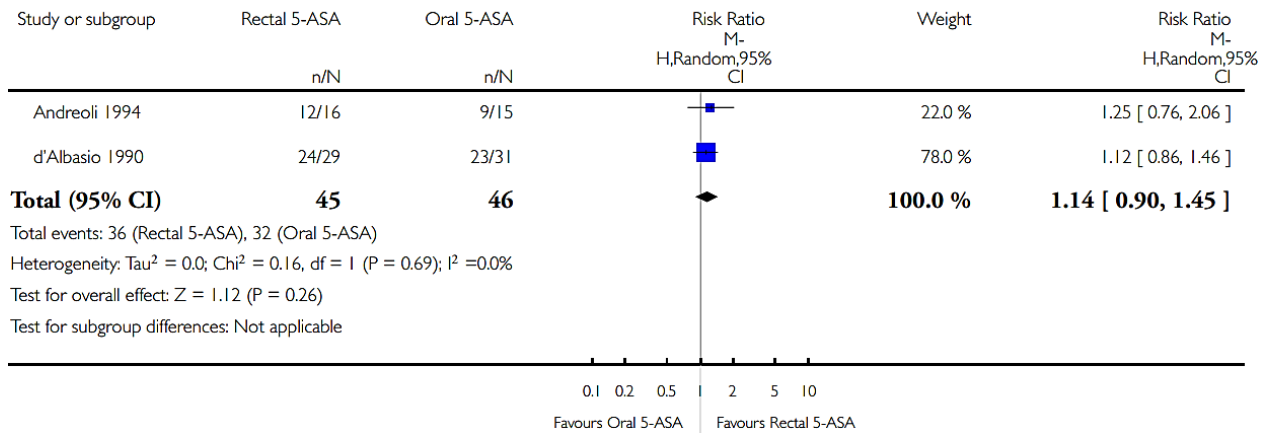


Comparison 2 Rectal 5-ASA versus oral 5-ASA, Outcome 2 Endoscopic remission.

Review: Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis

Comparison: 2 Rectal 5-ASA versus oral 5-ASA

Outcome: 2 Endoscopic remission



Marshall J (2010)²²

Marshall J et al. realizaron una revisión sistemática y meta-análisis (Cochrane) con el objetivo de definir el papel del 5-ASA por vía rectal en el tratamiento de la colitis ulcerosa distal leve a moderada, este meta-análisis comparó la eficacia de 5-ASA por vía rectal con otras terapias orales, rectales y con placebo.

Los artículos elegibles para el estudio fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparaban la eficacia del 5-ASA rectal vs placebo u otro fármaco activo en el tratamiento de la colitis ulcerosa distal. Los artículos fueron aceptados si los pacientes tenían al menos 12 años de edad con una extensión de la enfermedad de al menos 60cm del borde anal o distal, a la flexura esplénica.

²² Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD004115

En la revisión se incluyeron 38 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, la dosis diaria total de 5-ASA varió de 1g a 4g y la duración del seguimiento varió de 2 a 8 semanas, 10 estudios compararon 5-ASA rectal con placebo, 11 estudios compararon 5-ASA rectal con corticoides rectales, 4 compararon 5-ASA rectal con 5-ASA oral, 11 estudios compararon las diferentes formulaciones rectales y/o dosis de 5-ASA, 2 estudios compararon 5-ASA rectal con alicarfosen o 4-ASA.

Los resultados del meta-análisis indicaron que el 5-ASA por vía rectal fue superior a placebo para inducir la mejoría y remisión sintomática, endoscópica e histológica con odds ratio (OR) combinado para:

- Mejoría sintomática: OR=8.87 (IC95% 5.30 – 14.83; $p < 0.00001$),
- Mejoría endoscópica: OR=11.18 (IC95% 5.99 – 20.88; $p < 0.00001$),
- Mejoría histológica: OR=7.69 (IC95% 3.26 – 18.12; $p < 0.00001$),
- Remisión sintomática: OR=8.30 (IC95% 4.28 – 16.12; $p < 0.00001$),
- Remisión endoscópica: OR=5.31 (IC95% 3.15 – 8.92; $p < 0.00001$),
- Remisión histológica: OR=6.28 (IC95% 2.74 – 14.40; $p < 0.0001$).

5-ASA por vía rectal fue superior a los corticoides rectales para inducir la mejoría sintomática y remisión con un odds ratio combinado de 1.56 (IC95% 1.15 – 2.11, $p = 0.004$) y 1.65 (IC95% 1.11 – 2.45, $p = 0.01$) respectivamente.

5-ASA por vía rectal no fue superior al 5-ASA por vía oral para la mejora sintomática con un odds ratio combinado 2.25, IC95% 0.53 – 19.54, $p = 0.27$.

Figura 1. Forest plot of comparison: I Rectal 5-ASA vs Placebo, outcome: I.1 Symptomatic Improvement.

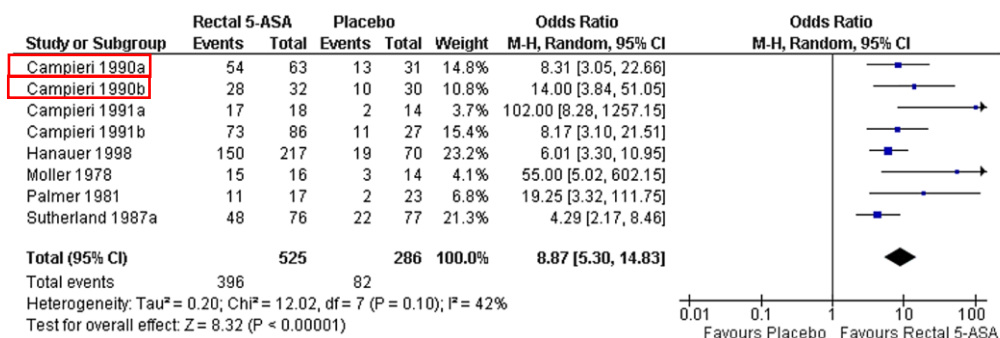
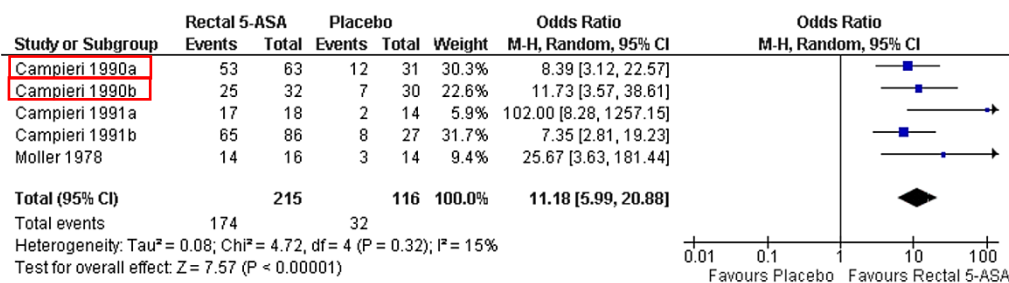
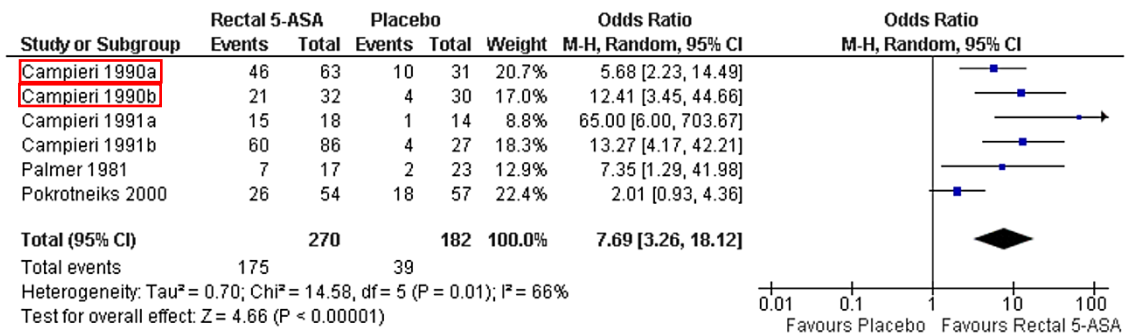


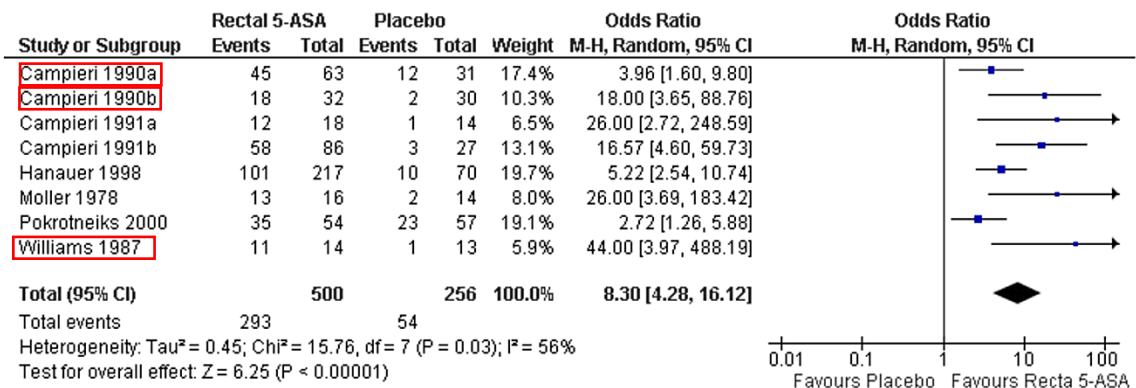
Figura 2. Forest plot of comparison: I Rectal 5-ASA vs Placebo, outcome: I.2 Endoscopic Improvement.



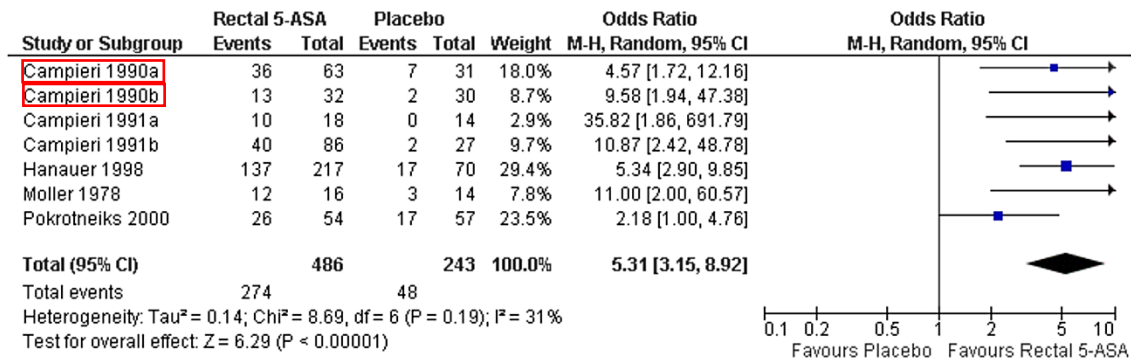
Forest plot of comparison: I Rectal 5-ASA vs Placebo, outcome: I.3 Histologic Improvement.



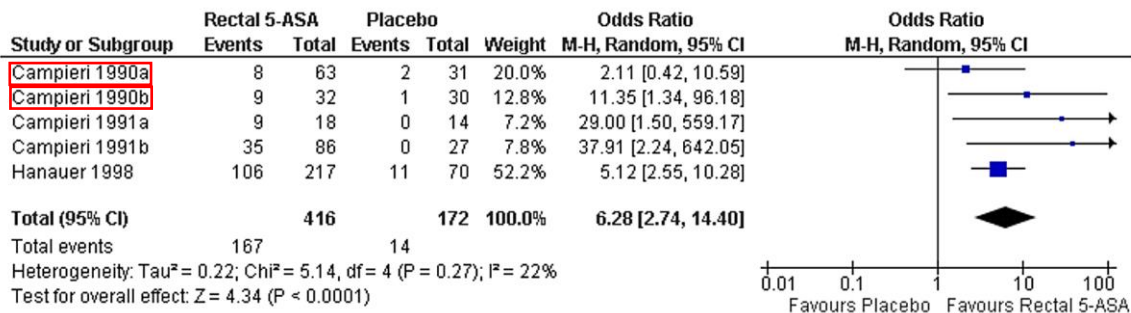
Forest plot of comparison: I Rectal 5-ASA vs Placebo, outcome: I.4 Symptomatic Remission.

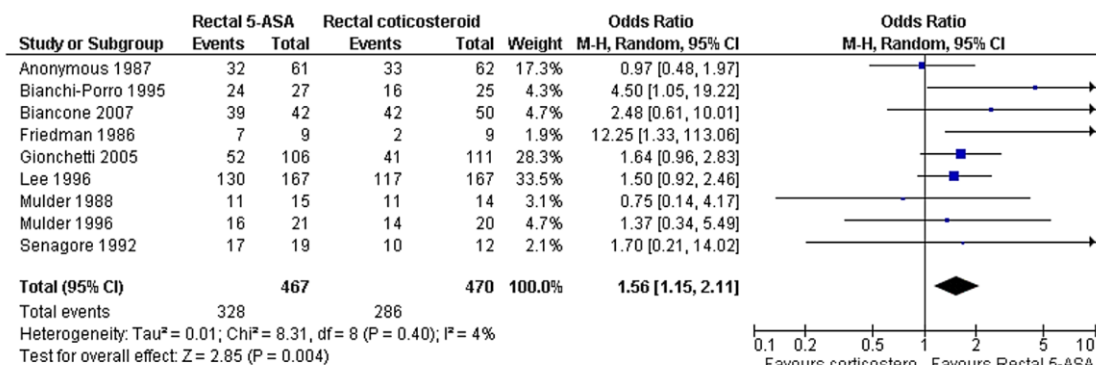
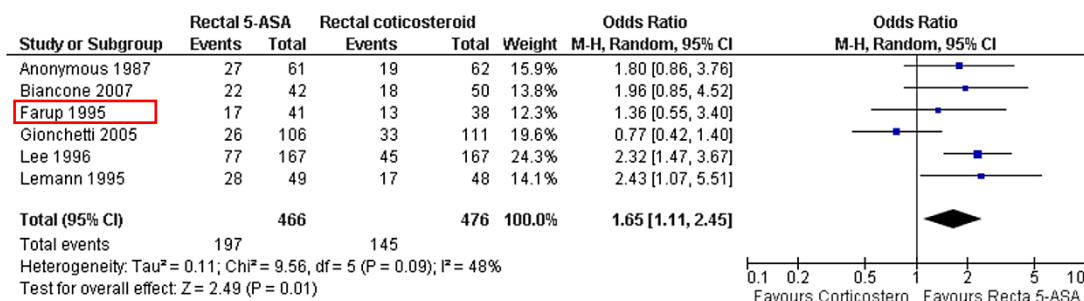
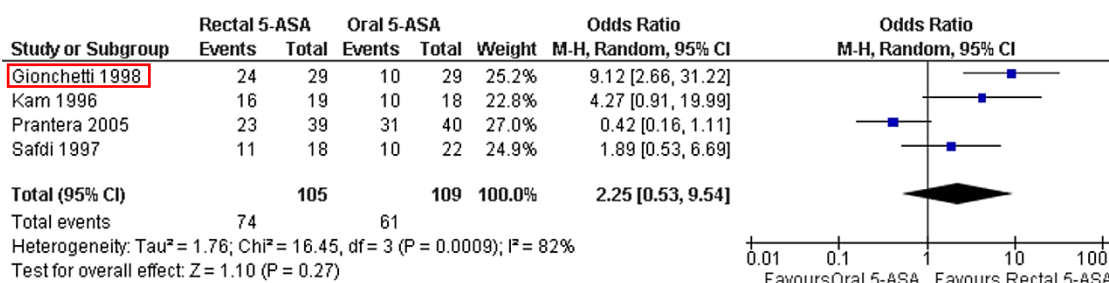


Forest plot of comparison: I Rectal 5-ASA vs Placebo, outcome: I.5 Endoscopic Remission.



Forest plot of comparison: I Rectal 5-ASA vs Placebo, outcome: I.6 Histologic Remission.



Forest plot of comparison: 2 Rectal 5-ASA vs Rectal Corticosteroid, outcome: 2.1 Symptomatic Improvement.

Forest plot of comparison: 2 Rectal 5-ASA vs Rectal Corticosteroid, outcome: 2.4 Symptomatic Remission.

Forest plot of comparison: 3 Rectal 5-ASA Vs Oral 5-ASA, outcome: 3.1 Symptomatic Improvement.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Se encontraron 29 referencias, de las cuales tras la lectura de los resúmenes fueron seleccionados 12 ensayos clínicos, 11 estudios (Andus T, 2008²³; Campieri M, 1988²⁴; Campieri M, 1990a²⁵; Campieri M, 1990b²⁶; Farup P, 1995²⁷; Gionchetti P, 1997²⁸;

²³ Andus T, Kocjan A, Muser M, Simenenkov V, Baranovsky, Mikhailova TL, et al. A novel high dose 1g mesalazine suppository (Salofalk) is as efficacious as 500mg TID suppositories in mild to moderate active ulcerative proctitis: A multicenter, randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134 (4 Suppl 1):T1137.

²⁴ Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tabanelli GM, Miglioli M, et al. 5-Aminosalicylic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis?. *J Clin Gastroenterol* 1988;10(4):406–9.

²⁵ Campieri M, De Franchis R, Bianchi Porro G, Ranzi T, Brunetti G, Barbara L. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(7):663–8.

²⁶ Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tampieri M, Iannone P, et al. Topical treatment with 5-aminosalicylic acid in distal ulcerative colitis by using a new suppository preparation. A double-blind placebo controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 1990;5(2):79–81.

²⁷ Farup PG, Hovde O, Halvorsen FA, Raknerud N, Brodin U. Mesalazine suppositories versus hydrocortisone foam in patients with distal ulcerative colitis. A comparison of the efficacy and practicality of two topical treatment regimens. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(2):164–70.

²⁸ Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(6):1053–7.



Gionchetti P, 1998²⁹; Williams C, 1987³⁰; D'Albasio G, 1998³¹; Hanauer S, 2000³²; Marteau P, 1998³³), fueron empleados en las meta-análisis realizados por Marshall J, 2012³⁴ y Marshall J, 2010³⁵, incluidos en el presente informe; un ensayo clínico (Watanabe M, 2013³⁶) que no forma parte de los meta-análisis se analizará a continuación:

Watanabe M (2013)³⁷

Watanabe M et al. realizaron un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos con el objetivo de evaluar la eficacia de los supositorios de mesalazina en pacientes con colitis ulcerosa e inflamación rectal.

El estudio se realizó en 45 instituciones médicas de Japón entre marzo y octubre del 2011. Los pacientes fueron incluidos en el estudio según los siguientes criterios:

- Paciente japonés de entre 15 y 74 años de edad con diagnóstico definitivo de colitis ulcerosa.
- Paciente en fase activa al inicio del tratamiento con el fármaco del estudio.
- Puntuación de hallazgos en la mucosa rectal de 2 o más al inicio del tratamiento con la droga del estudio.
- Paciente que sufre ataque inicial o de tipo recurrente/remitente.

En total 129 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de mesalazina supositorios (65 pacientes) o al grupo de placebo supositorios (64 pacientes), de ellos 117 pacientes completaron el estudio (63 y 54 respectivamente).

Los *resultados* del estudio señalan:

- Después de 4 semanas de tratamiento, las tasas de remisión endoscópica fueron de 81.5% para el grupo de mesalazina supositorios y 29.7% para el grupo placebo.
- Después de 4 semanas de tratamiento, las tasas de remisión clínica fueron 63.1% para el grupo de mesalazina supositorios y 17.2% para el grupo placebo.
- En un análisis de sub grupos por categoría de pancolitis, colitis del lado izquierdo, sigmoiditis o proctitis, las tasas de remisión endoscópica y clínica después de 4 semanas de tratamiento fueron mayores en el grupo de supositorios de mesalazina que en el grupo de placebo en cada uno de los subgrupos excepto para la colitis del lado izquierdo.

²⁹ Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, Campieri M. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41(1):93-7.

³⁰ Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebocontrolled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci* 1987;32(12 Suppl):71S-75S.

³¹ d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M, Porro GB, Pera A, Prantera C, et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *American Journal of Gastroenterology* 1998;93(5):799-803.

³² Hanauer S, Good LI, Goodman MW, Pizinger RJ, Strum WB, Lyss C, et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95(7): 1749-54.

³³ Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42(2):195-9.

³⁴ Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD004118.

³⁵ Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD004115

³⁶ Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:264-273.

³⁷ Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:264-273.

Table 3 | Endoscopic remission and clinical remission after 4 weeks of treatment

	Mesalazine suppositories N (%)	Placebo suppositories N (%)	Between-group difference (%) [95% confidence interval]	P-value‡
Endoscopic remission*	53/65 (81.5)	19/64 (29.7)	51.9 [37.2, 66.5]	$P < 0.0001$
Clinical remission†	41/65 (63.1)	11/64 (17.2)	45.9 [31.0, 60.8]	$P < 0.0001$

* Patients with mucosal score of 0 or 1 after 4 weeks of treatment (or at time of discontinuation).

† Patients with UC-DAI of 2 or less and bleeding score of 0 after 4 weeks of treatment (or at time of discontinuation).

‡ Two-tailed level of significance 5% (χ^2 -test).

Table 4 | Endoscopic remission and clinical remission in subgroups (pancolitis, left-sided colitis, sigmoiditis, proctitis, and all types other than proctitis) after 4 weeks of treatment

Type	Endoscopic remission* N (%)			Clinical remission† N (%)		
	Mesalazine	Placebo	P-value§	Mesalazine	Placebo	P-value§
Pancolitis	9/11 (81.8)	2/7 (28.6)	$P = 0.0491$	6/11 (54.5)	0/7 (0)	$P = 0.0377$
Left-sided	3/4 (75.0)	3/7 (42.9)	$P = 0.5455$	3/4 (75.0)	2/7 (28.6)	$P = 0.2424$
Sigmoiditis	10/13 (76.9)	1/14 (7.1)	$P = 0.0003$	7/13 (53.8)	1/14 (7.1)	$P = 0.0128$
Proctitis	31/37 (83.8)	13/36 (36.1)	$P < 0.0001$	25/37 (67.6)	8/36 (22.2)	$P = 0.0001$
Nonproctitis‡	22/28 (78.6)	6/28 (21.4)	$P < 0.0001$	16/28 (57.1)	3/28 (10.7)	$P = 0.0005$

* Patients with mucosal score of 0 or 1 after 4 weeks of treatment (or at time of discontinuation).

† Patients with UC-DAI of 2 or less and bleeding score of 0 after 4 weeks of treatment (or at time of discontinuation).

‡ Pancolitis, left-sided colitis and sigmoiditis.

§ Two-tailed level of significance 5% (Fisher's exact test).

- Se realizó una comparación entre los grupos, del cambio diario en la incidencia de hemorragia, sobre la base de los síntomas diarios del paciente. Desde el día 3 hasta el final del tratamiento, el porcentaje de pacientes sin hemorragia fue significativamente mayor en el grupo de mesalazina supositorios que en el grupo de placebo (supositorios). Además los síntomas de sangrado desaparecieron en aproximadamente el 90% de los pacientes en el grupo de supositorios de mesalazina después de 4 semanas de tratamiento.

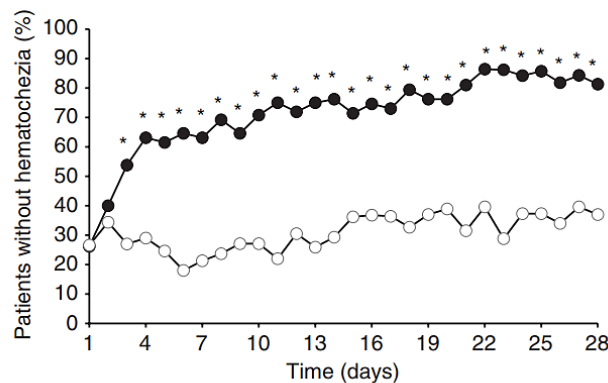


Figure 2 | Percentage of patients without bleeding, based on patient diaries. Mesalazine suppositories (●, N = 65), placebo suppositories (○, N = 64). * A statistically significant difference ($P < 0.0005$) was found between mesalazine suppositories and placebo (Fisher's exact test, two-tailed level of significance 5%).

Los autores declararon que Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd proporcionó fondos para el ensayo clínico.

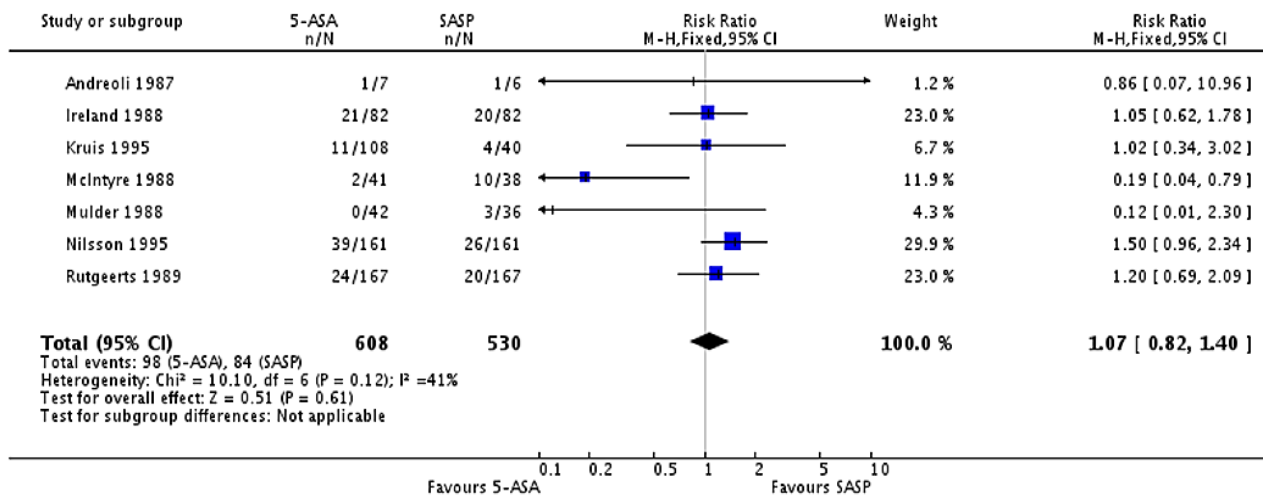
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

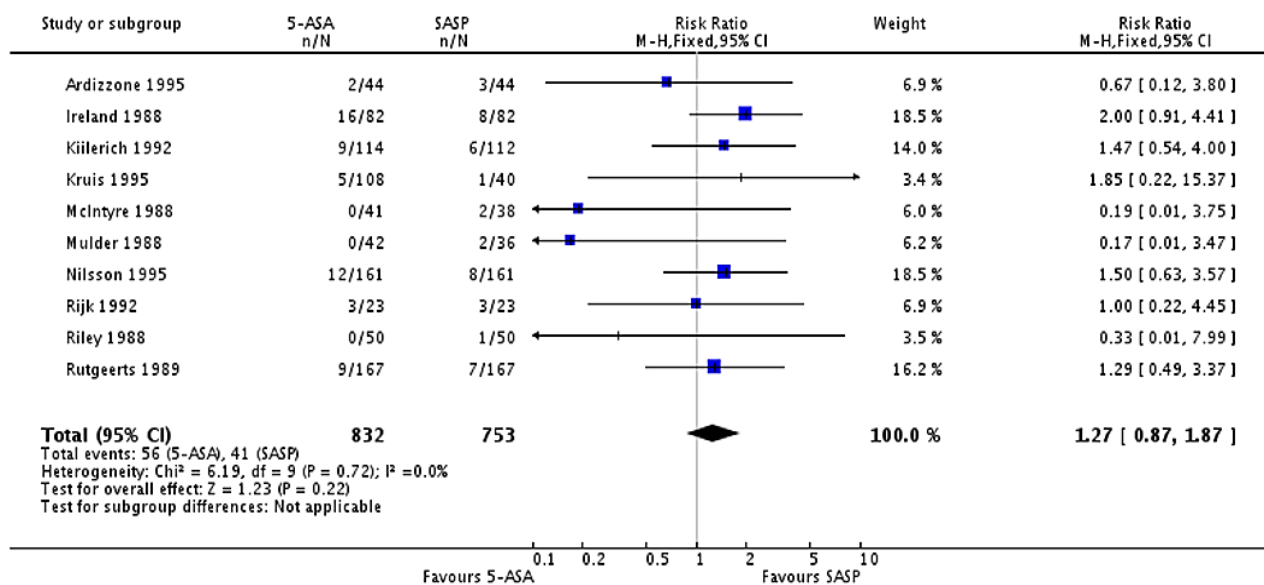
Wang Y (2016)³⁸

Wang Y, Parker C, Feagan B y MacDonald J. en la revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia, dosis respuesta y seguridad del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) oral, en comparación con placebo, sulfasalazina o comparadores 5-ASA (otras formulaciones de 5-ASA) para mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa quiescente (sin actividad), sobre los eventos adversos señala que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre 5-ASA y placebo, 5-ASA y sulfasalazina, una vez al día y dosificaciones de 5-ASA, 5-ASA y comparadores de otras formulaciones 5-ASA, y en los estudios de dosis variables de 5-ASA.

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis
Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine
Outcome: 3 Development of Any Adverse Event



Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis
Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine
Outcome: 4 Withdrawal from Study due to Adverse Event



³⁸ Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5

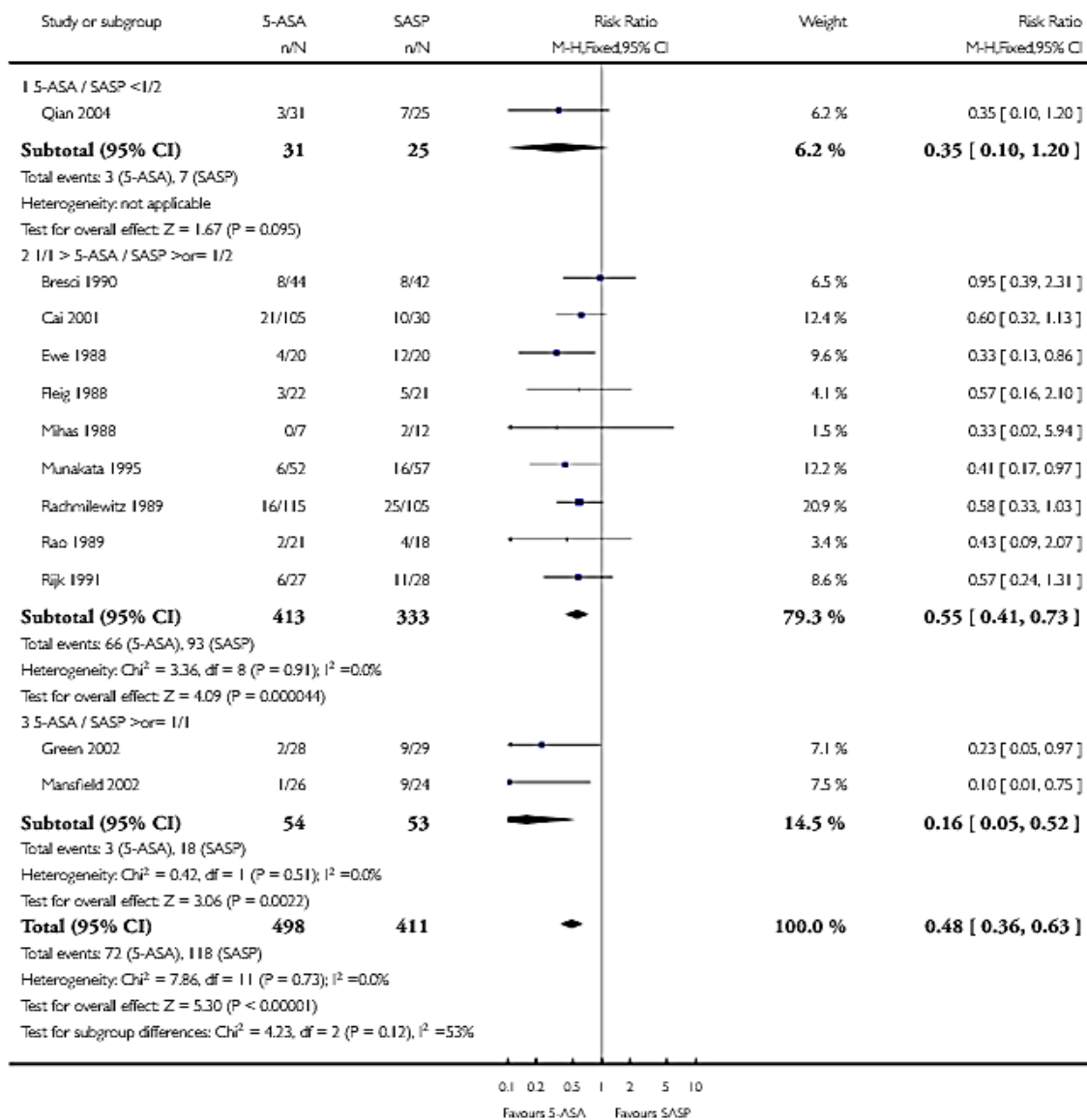
Wang Y (2016)³⁹

Wang Y, Parker C, Bhanji T, Feagan B y MacDonald J. en la revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia, dosis respuesta y seguridad del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) oral, en comparación con placebo, sulfasalazina o comparadores 5-ASA (otras formulaciones de 5-ASA) para inducción de la remisión en la colitis ulcerativa, sobre los eventos adversos señala que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre 5-ASA y placebo una vez al día, 5-ASA y sulfasalazina, 5-ASA una vez al día y dosificaciones convencionales, rangos de dosis (dosis altas y dosis bajas), y 5-ASA vs otras formulaciones 5-ASA; los eventos adversos comunes incluyeron flatulencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea, dolor de cabeza y empeoramiento de la colitis ulcerosa.

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis

Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine

Outcome: 5 Development of Any Adverse Event



³⁹ Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art

Marshall J (2012)⁴⁰

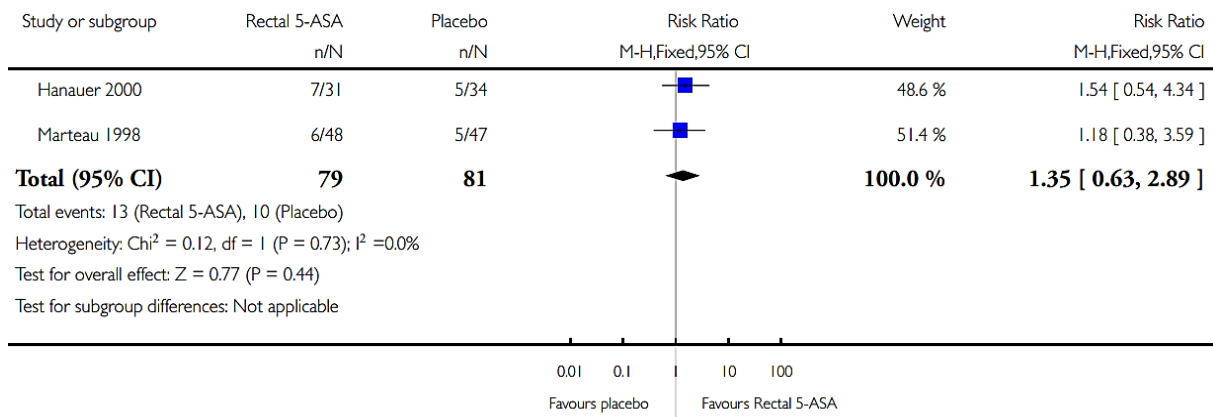
En la revisión sistemática y meta-análisis (Cochrane) realizada por Marshall J et al. con el objetivo de evaluar la eficacia del 5-ASA vía rectal para mantener la remisión de la colitis ulcerosa distal, los resultados de seguridad señalan que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso. 16% de los pacientes en el grupo 5-ASA por vía rectal experimentaron al menos un evento adverso en comparación con el 12% de los pacientes con placebo (2 estudios, 160 pacientes, RR 1.35, IC95% 0.63 – 2.89, I²= 0%; p = 0,44).

Comparison 1 Rectal 5-ASA versus placebo, Outcome 3 Adverse events.

Review: Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis

Comparison: 1 Rectal 5-ASA versus placebo

Outcome: 3 Adverse events

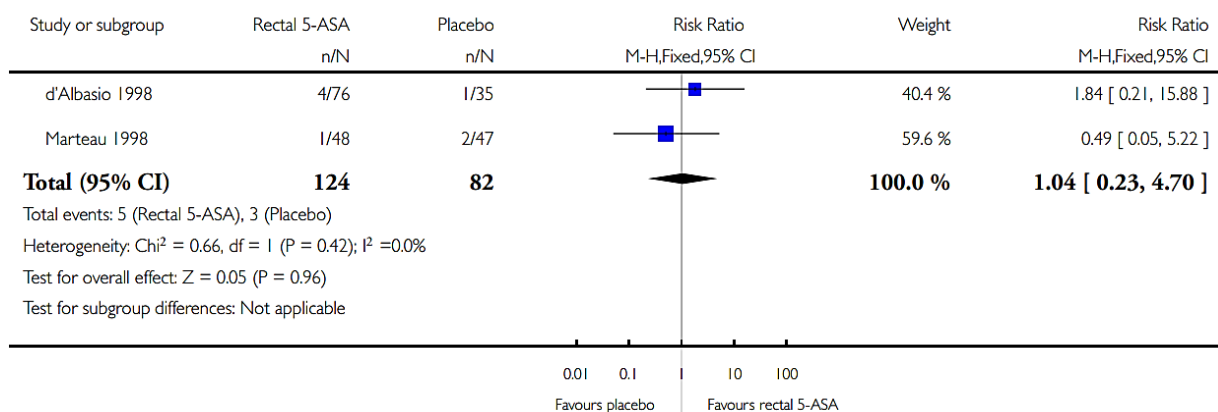


Comparison 1 Rectal 5-ASA versus placebo, Outcome 4 Withdrawal due to adverse events.

Review: Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis

Comparison: 1 Rectal 5-ASA versus placebo

Outcome: 4 Withdrawal due to adverse events

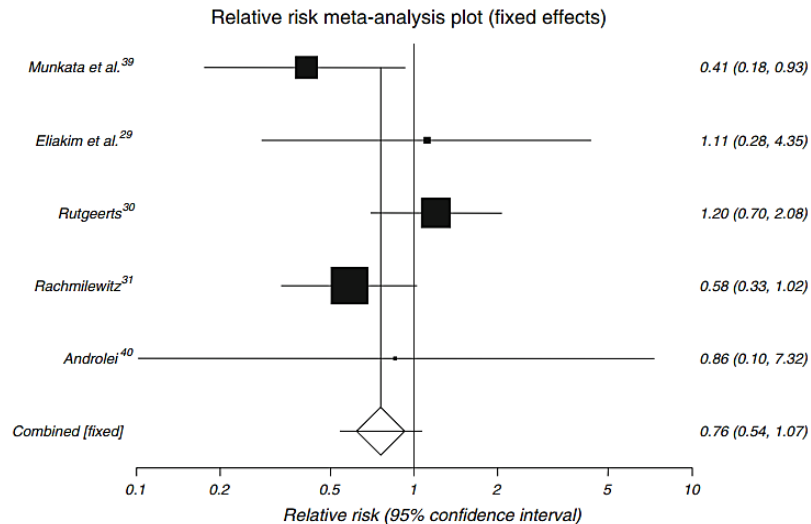


⁴⁰ Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD004118.

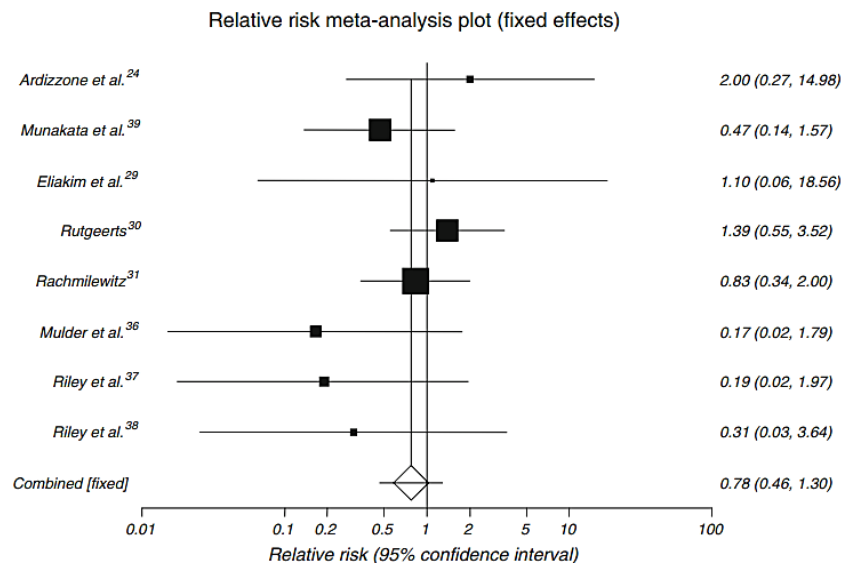
Nikfar S (2009)⁴¹

En el meta-análisis realizado por Nikfar S, Rahimi R y, Rezaie A. con el objetivo de evaluar la eficacia de la sulfasalazina en comparación con los 5-ASA en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa, se obtuvo un RR no significativo de 0.76 (IC95% 0.54 – 1.07, p=0.11) para cualquier evento adverso y un RR no significativo de 0.78 (IC95% 0.46 – 1.33, p=0.33) para los abandonos debido a eventos adversos.

Individual and summary relative risk for the outcome of "any adverse events" for studies including comparison of mesalamine and sulfasalazine therapy in the management of UC



Individual and summary relative risk for the outcome of "withdrawal because of adverse events" for studies including comparison of mesalamine and sulfasalazine therapy in the management of UC



b. ENSAYOS CLÍNICOS

Watanabe M (2013)⁴²

El estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos con el objetivo de evaluar la eficacia de los supositorios de mesalazina en pacientes con colitis ulcerosa e inflamación rectal, realizado por Watanabe M et al., señala que la incidencia de eventos adversos fue de 15.4% (10/65 pacientes) en el grupo de

⁴¹ Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:1157-70

⁴² Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:264–273.



mesalazina supositorios y 17.2% (11/64 pacientes) en el grupo de placebo. El evento adverso con una tasa de incidencia comparativamente alto (2.0% o más en ambos grupos) fue nasofaringitis con una incidencia de 7.7% (5/65 pacientes) en el grupo de sulfasalazina supositorio y 6.3% (4/64 pacientes) en el grupo de placebo.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMOS

Los consumos de mesalazina, infliximab y sulfasalazina reportadas por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud⁴³ de julio a septiembre del 2017 (3er trimestre) fueron los siguientes:

Mesalazina (mesalamina) 500mg tableta	Mesalazina (mesalamina) 500mg supositorio	Sulfasalazina 500mg tableta
0 unidades	0 unidades	10077 unidades

FUENTE: DIGEMID- Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S.- septiembre 2017

b. COSTOS

	Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas		
	Mesalazina (mesalamina) tableta	Mesalazina (mesalamina) supositorio	Sulfasalazina tableta
Posología	4 g/día	1 g/día	4 g/día
Dosis por unidad	500 mg	500 mg	500 mg
Unidades necesarias por paciente	8 (diario)	2 (diario)	8 (diario)
Precio Unitario S/.	4.84 ⁴⁴	13.90 ⁴⁵	0.86 ⁴⁶
Costo por 2 meses por paciente S/.	2 323.20	1 668.00	412.80
	*para paciente de 70kg.		

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	Mesalazina (mesalamina)	Sulfasalazina
FDA ^{47,48}	<ul style="list-style-type: none"> Los supositorios están indicados para el tratamiento de la proctitis ulcerosa activa. Las cápsulas están indicadas para el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en pacientes de 18 años o más. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de la colitis ulcerosa leve a moderada, y como terapia adyuvante en la colitis ulcerosa grave. Para la prolongación del período de remisión entre ataques agudos de colitis ulcerosa.

⁴³ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>

⁴⁴ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

⁴⁵ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Septiembre 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

⁴⁶ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA Agosto 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

⁴⁷ Food and Drug Administration (FDA). Mesalamine [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

⁴⁸ Food and Drug Administration (FDA). Sulfasalazine [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>



	Mesalazina (mesalamina)	Sulfasalazina
AEMPS ^{49,50}	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa leve a moderada. • Tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa. • Tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Crohn y de mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa. • Tratamiento de la enfermedad de Crohn activo.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵¹, no se encuentra incluido el medicamento mesalazina (mesalamina).

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**⁵² no se encuentra incluido el medicamento mesalazina (mesalamina).

XI. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Mesalazina (mesalamina) 500mg supositorio para el tratamiento de la proctitis asociada a colitis ulcerativa para las fases agudas y del mantenimiento de la remisión, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

⁴⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Mesalazina [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

⁵⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Sulfasalazina [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

⁵¹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed noviembre 2017]; Available: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

⁵² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: noviembre 2017