

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

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

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Mesalazina 500mg tableta Infliximab 100mg inyectable
<b>Institución que lo solicita:</b>	Seguro Social de Salud – ESSALUD
<b>Indicación solicitada:</b>	· Colitis ulcerativa · Colitis ulcerativa refractaria a tratamiento
<b>Número de casos anuales:</b>	2/100.000
<b>Motivo de la Solicitud:</b>	<b><u>Criterios fundamentales:</u></b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <b><u>Criterios complementarios:</u></b> Conveniencia: Cada producto farmacéutico especifica su conveniencia

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Mesalazina (mesalamina)
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Mesalazina 500mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	07 Registros Sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Sulfasalazina 500mg tableta

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Infliximab
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Infliximab 100mg inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>3</sup>:</b>	02 Registros Sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>4</sup>:</b>	-----

**III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN****a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa, el tratamiento con mesalazina o infliximab es más eficaz y seguro que la sulfasalazina?

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Noviembre 2017

<sup>4</sup> 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



<b>P</b>	En pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa
<b>I</b>	Mesalazina, infliximab
<b>C</b>	Sulfasalazina
<b>O</b>	Remisión de la enfermedad Mantenimiento de la remisión 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 Haynes<sup>5</sup> 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

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:

<sup>5</sup> 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	((("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 "Asacolon" 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 ("Sulphasalazine" OR "Salazosulfapyridine" OR "Salicylazosulfapyridine" OR "Pyralin" OR "Azulfidine" OR "Azulfadine" OR "Asulfidine" OR "Ulcol" OR "ratio Sulfasalazine" OR "Sulfasalazin" OR "Sulfasalazine" OR "Ucine" OR "Salazopyrin" OR "Pleon")) OR (("Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "Proctitis"[Mesh] OR "Proctocolitis"[Mesh]) AND "Mesalamine"[Mesh] AND "Sulfasalazine"[Mesh]) resultado: 689 Filtros: Meta-Analysis: 20 Systematic Reviews: 47 Randomized Controlled Trial: 54	3 MET/RS 4 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.<sup>6</sup>

En América de Norte, la tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal oscilan entre 2.2 y 19.2 casos por 100 000 personas por año para la colitis ulcerosa y de 3.1 a 20.2 casos por 100 000 personas por año para la enfermedad de Crohn.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup>

Los términos utilizados para describir la zona afectada<sup>9</sup> son las siguientes:

- Proctitis ulcerativa, se refiere a la enfermedad limitada al recto.
- Proctosigmoiditis ulcerativa, se refiere a la enfermedad limitada al recto y al colon sigmoide y que no afecta al colon descendente.
- Colitis ulcerosa izquierda o distal, se define como una enfermedad que se extiende más allá del recto y tan próximo con la flexura esplénica.

<sup>6</sup> 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/>.

<sup>7</sup> 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/>.

<sup>8</sup> 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/>.

<sup>9</sup> 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/>.

- 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.<sup>10</sup> 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.

Los resultados fueron del estudio fueron los siguientes:

- 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, en 83,3% (n=20) de los pacientes, todos por vía endovenosa por un tiempo de 7 días. Los 5-

<sup>10</sup> 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

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, y la 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, 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.<sup>11</sup>

##### a. FARMACODINAMIA<sup>12</sup>

Mesalazina (5-ASA) 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 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

<sup>11</sup> 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](https://sepd.es/formacion/download.php?file=archivos/biblioteca/Colitis_ulcerosa_120.pdf)

<sup>12</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MESALAZINA [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

mesalazina se diferencia de la sulfasalazina, sulfapiridina, N-acetil-5-ASA (Ac-5-ASA) y otros salicilatos.

## b. FARMACOCINÉTICA<sup>13</sup>

### 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.

*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.

## 2. INFLIXIMAB

### a. FARMACODINAMIA<sup>14</sup>

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral) pero no a la linfoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF $\alpha$  en una gran variedad de bioensayos in vitro.

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF $\alpha$  detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la proteína C-reactiva (PCR), marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque se produjeron desviaciones en los linfocitos, monocitos y neutrófilos hacia intervalos normales. Las células mononucleares de

<sup>13</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MESALAZINA [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

<sup>14</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). INFLIXIMAB [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

sangre periférica (PBMC) de los pacientes tratados con infliximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citocina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal mostró que el tratamiento con infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF $\alpha$  e interferón $\gamma$ . Estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infliximab.

## b. FARMACOCINÉTICA<sup>15</sup>

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado estacionario (mediana del V<sub>d</sub> de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal.

A las dosis únicas de 3, 5 o 10mg/kg, los valores medianos para C<sub>max</sub> fueron 77, 118 y 277 microgramos/mL, respectivamente. La mediana de la semivida terminal a estas dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infliximab se puede detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

La administración repetida de infliximab (5mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en la enfermedad de Crohn fistulizante, 3 o 10mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dió como resultado una ligera acumulación de infliximab en suero después de la segunda dosis. No se observó acumulación posterior clínicamente relevante. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, infliximab se detectó en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) tras la administración del régimen.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**UpToDate:**<sup>16,17</sup>

#### 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

<sup>15</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). INFLIXIMAB [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>

<sup>16</sup> 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/>.

<sup>17</sup> Peppercorn M, Management of severe ulcerative colitis in adults. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

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.

#### 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, deben 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, y 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 con 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.

## **Dynamed<sup>18</sup>:**

### 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  $\geq 6$ 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:

<sup>18</sup> 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/>

- ♦ 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, los 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.
  - 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.*

### **BestPractice<sup>19</sup>:**

#### 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 estos se absorben 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 aparentemente en el tratamiento intermitente con mesalazina por vía tópica, ésta es superior al tratamiento con mesalazina por vía oral para la prevención de una recidiva de la colitis ulcerosa latente.

<sup>19</sup> BestPractice [Internet]. Soubieres A. BMJ British Medical Journal. Colitis ulcerosa; [updated 2016, cited Diciembre 2017]; Available from <http://es.bestpractice.bmj.com>.

- 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 prednisona oral después de 2 a 4 semanas, se debe considerar incorporar tacrolimus oral en la colitis ulcerosa leve a moderada para inducir la remisión.

#### 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)<sup>20</sup>**

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

<sup>20</sup> Hwan Chang et al. Second Korean guidelines for the management of ulcerative colitis. Intest Res 2017;15(1):7-37



## 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 30-40mg/día, o 0.5-1.0mg/día) se recomiendan cuando las terapias con 5-ASA y/o corticosteroides tópicos son ineficaces.

### Colitis izquierda y extensa:

- Se recomienda 5-ASA oral a una dosis de  $\geq 2.4$ 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)<sup>21</sup>

La Electronic Therapeutic Guidelines-eTG en lo que respecta a "Colitis ulcerosa" recomienda:

### 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 sangre 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.

<sup>21</sup> eTG complete [online database]. Ulcerative colitis, Therapeutic Guidelines Limited, [updated 2017, cited diciembre 2017]; Available from <http://etg.tg.org.au/ip>.

- Iniciar con 5-ASA y azatioprina o mercaptopurina.
- Administrar profilaxis para reducir el riesgo de tromboembolia venosa.

## LATINOAMÉRICA (2016)<sup>22</sup>

La Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCCO) en su publicación “Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization”, 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.
- 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 8h 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.

<sup>22</sup> 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

- 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)<sup>23</sup>

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

- 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, sugiere 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.

<sup>23</sup> 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.

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

Según la revisión realizada en los sumarios (UpToDate, BestPractice, Dynamed) y guías de práctica clínica se concluye que el lugar de la terapia del infliximab en el tratamiento de la colitis ulcerativa, es para su uso individualizado en pacientes que no responden o tienen intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores. Visto esto, la revisión de la eficacia se centrará en evaluar comparativamente la mesalazina (mesalamina) versus sulfasalazina.

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Los meta-análisis realizados por Wang Y. et al. publicados el 2016 que responden a nuestra pregunta de investigación (inducción y mantenimiento de la remisión) es una actualización de las revisiones realizadas en el 2012,<sup>24,25</sup> 2006,<sup>26,27</sup> 2003<sup>28,29</sup> y 2000<sup>30,31</sup>; para fines de este informe técnico se describirá el meta-análisis publicado el 2016.

#### WANG Y. (2016)<sup>32</sup>

Wang Y., Parker C., Feagan B. y MacDonald J. realizaron un meta-análisis (Cochrane) 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), el objetivo secundario de esta revisión fue comparar la eficacia y seguridad de la administración una vez al día de 5-ASA oral con los regímenes de dosificación convencionales.

Los criterios de inclusión fueron:

- Se consideraron para su inclusión ensayos clínicos controlados aleatorizados prospectivos de diseño paralelo, con una duración mínima del tratamiento de seis meses.
- Se consideró la inclusión de pacientes de cualquier edad con colitis ulcerosa leve a moderada en remisión.
- Se consideraron para su inclusión ensayos de terapia oral con 5-ASA para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa en remisión en comparación con placebo, sulfasalazina u otras formulaciones de 5-ASA. Estudios que compararon el tratamiento con 5-ASA una vez al día con la dosificación convencional de 5-ASA (dos o tres veces al día) y estudios de rango de dosis de 5-ASA.

En la revisión se incluyeron 41 estudios (8928 pacientes). La mayoría de los estudios incluidos se calificaron como de bajo riesgo de sesgo, diez estudios fueron calificados como alto riesgo de sesgo. Siete estudios fueron simple ciego y tres estudios fueron de etiqueta abierta.

<sup>24</sup> Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD000544

<sup>25</sup> Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD000543

<sup>26</sup> Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD000544

<sup>27</sup> Sutherland LR, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD000543

<sup>28</sup> Sutherland LR, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2002. No.:CD000544

<sup>29</sup> Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD000544

<sup>30</sup> Sutherland LR, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2000. No.:CD000544

<sup>31</sup> Sutherland LR, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2000. No.:CD000544

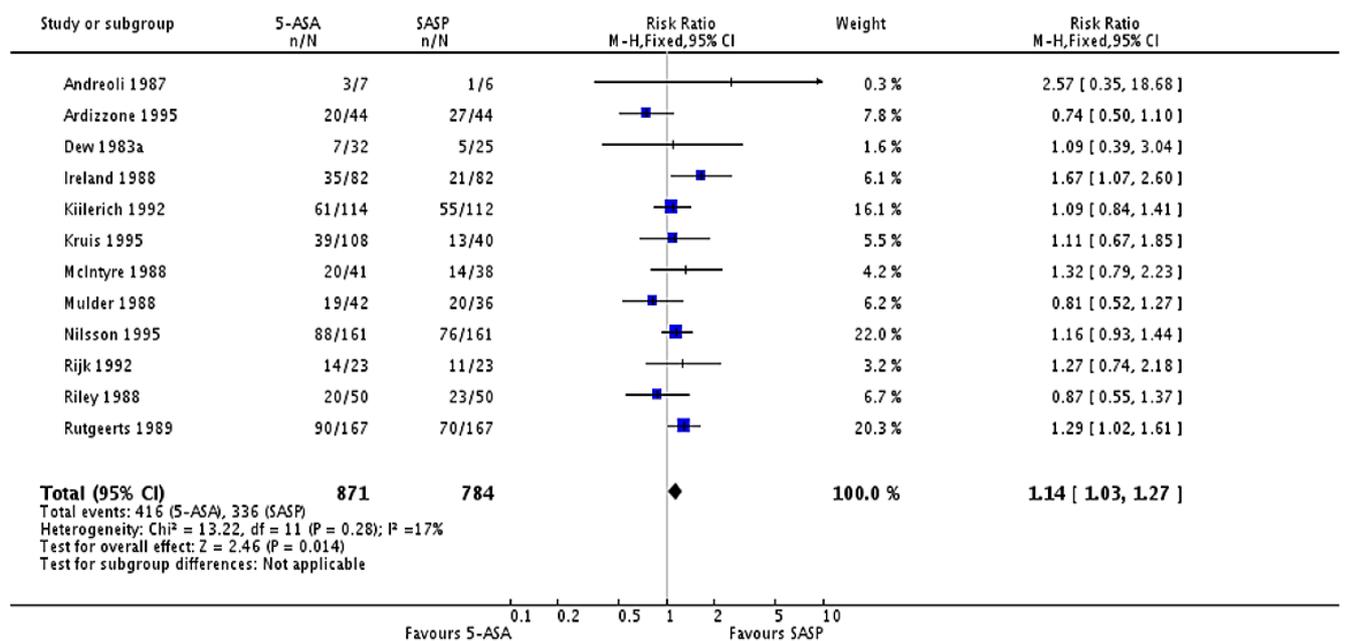
<sup>32</sup> Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5

Los resultados de la revisión indican:

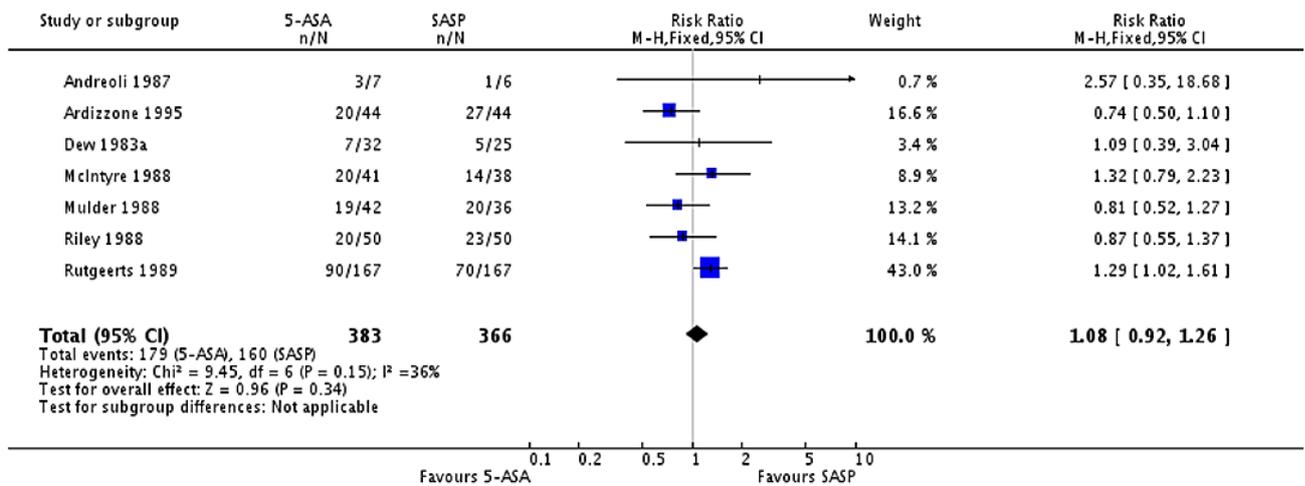
- El 41% de los pacientes con 5-ASA recayeron en comparación con el 58% de los pacientes con placebo (7 estudios, 1298 pacientes) (RR=0.69; IC95% 0.62-0.77).
- La sulfasalazina fue significativamente superior al 5-ASA para el mantenimiento de la remisión. 48% de los pacientes con 5-ASA recayeron en comparación con el 43% de los pacientes con sulfasalazina (12 estudios, 1655 pacientes). Un análisis de GRADE indicó que la calidad general de la evidencia para el resultado primario para el placebo y los estudios controlados con sulfasalazina fue alta.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia o adherencia entre 5-ASA una vez al día y dosificaciones convencionales.
- No parece haber ninguna diferencia en la eficacia entre las diversas formulaciones de 5-ASA.

Los autores de la revisión concluyen indicando que 5-ASA fue superior al placebo para la terapia de mantenimiento en la colitis ulcerosa; sin embargo, 5-ASA tuvo una inferioridad terapéutica estadísticamente significativa con respecto a la sulfasalazina. 5-ASA oral administrado una vez al día es tan efectivo y seguro como la dosificación convencional para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerativa quiescente. No parece haber ninguna diferencia en eficacia y seguridad entre las diversas formulaciones de 5-ASA. Los pacientes con colitis ulcerosa extensa o con recaídas frecuentes pueden beneficiarse de una dosis más alta de terapia de mantenimiento. La terapia de dosis altas parece ser tan segura como las dosis bajas y no se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos.

Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis  
 Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine  
 Outcome: 1 Failure to Maintain Clinical or Endoscopic Remission



Review: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis  
 Comparison: 2 5-ASA versus sulfasalazine  
 Outcome: 2 Failure to Maintain Remission (trials without olsalazine)



### WANG Y. (2016)<sup>33</sup>

Wang Y., Parker C., Bhanji T., Feagan B. y MacDonald J. realizaron una revisión sistemática con el objetivo principal 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 la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa activa, el objetivo secundario de esta revisión fue comparar la eficacia y seguridad de la administración una vez al día de 5-ASA oral con los regímenes de dosificación convencionales.

Los criterios de inclusión fueron:

- Se consideraron para su inclusión ensayos clínicos controlados aleatorizados prospectivos de diseño paralelo, con una duración mínima del tratamiento de cuatro semanas.
- Se consideró la inclusión de pacientes adultos (≥ 18 años) con colitis ulcerosa leve a moderada activa según lo definido por Truelove y Witts.
- Se consideraron para su inclusión ensayos de terapia oral con 5-ASA para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa activa en comparación con placebo, sulfasalazina u otras formulaciones de 5-ASA. Estudios que compararon el tratamiento con 5-ASA una vez al día con la dosificación convencional de 5-ASA (dos o tres veces al día) y estudios de rango de dosis de 5-ASA.

En la revisión se incluyeron 53 estudios (8548 pacientes). La mayoría de los estudios incluidos se calificaron como de bajo riesgo de sesgo.

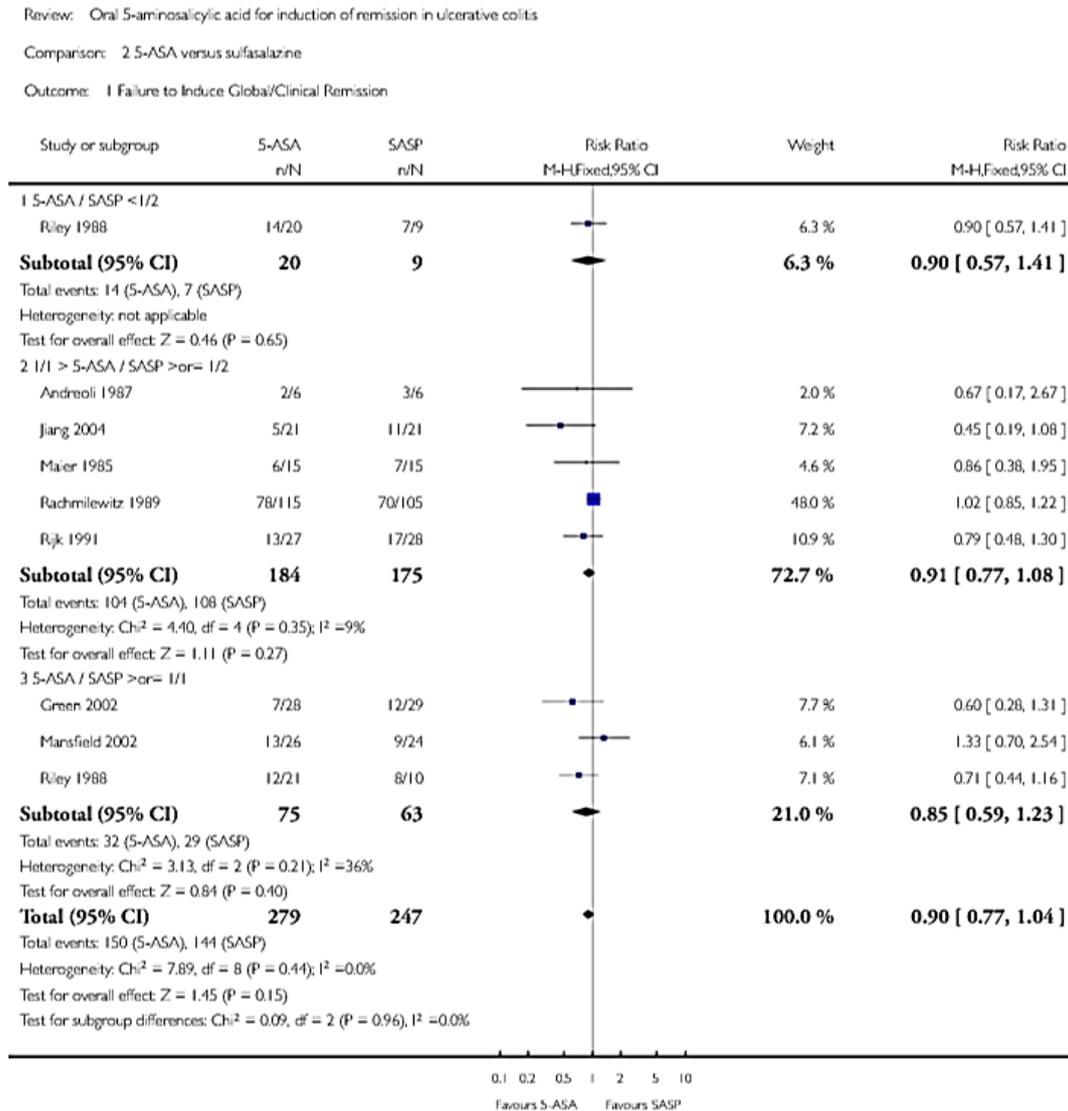
Los resultados de la revisión indican:

- El 5-ASA fue significativamente superior al placebo con respecto a los resultados de todas las variables medidas. El 71% de los pacientes con 5-ASA no lograron entrar a remisión clínica en comparación con el 83% de los pacientes con placebo (RR=0.86; IC95% 0.82-0.89).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre 5-ASA y sulfasalazina. El 54% de los pacientes con 5-ASA no lograron entrar en remisión en comparación con el 58% de los pacientes con sulfasalazina (RR=0.90; IC95% 0.77-1.04).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia o adherencia entre 5-ASA una vez al día y dosificaciones convencionales.

Los autores de la revisión concluyen indicando que 5-ASA fue superior al placebo y no más eficaz que la sulfasalazina. Teniendo en cuenta sus costos relativos, una ventaja clínica para

<sup>33</sup> 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

el uso de 5-ASA oral en lugar de la sulfasalazina parece poco probable. El 5-ASA dosificado una vez al día parece ser tan eficaz y seguro como el 5-ASA en una dosis convencional. La adherencia no parece mejorarse con la administración de una vez al día en el entorno del ensayo clínico. Se desconoce si una dosis diaria de 5-ASA mejora la adherencia en un ambiente comunitario.



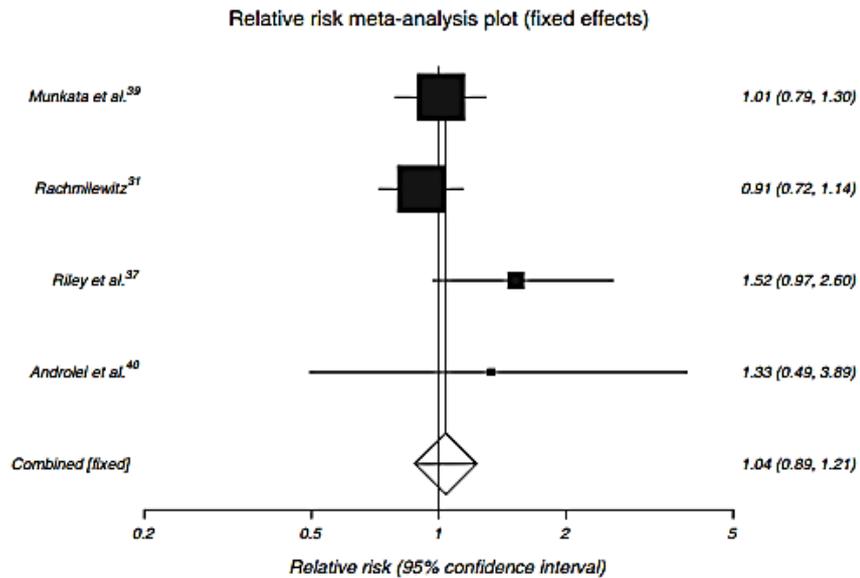
**NIKFAR S. (2009)<sup>34</sup>**

Nikfar S., Rahimi R., Rezaie A. realizaron un meta-análisis 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. Para la revisión, los datos fueron recolectados desde 1966 hasta abril del 2008. Se consideraron ensayos clínicos controlados que comparaban la eficacia y/o tolerabilidad de la sulfasalazina con 5-ASA en pacientes con colitis ulcerosa. Los endpoint de interés fueron: la mejora global, tasa de recaída, eventos adversos totales y/o retiros debido a eventos adversos.

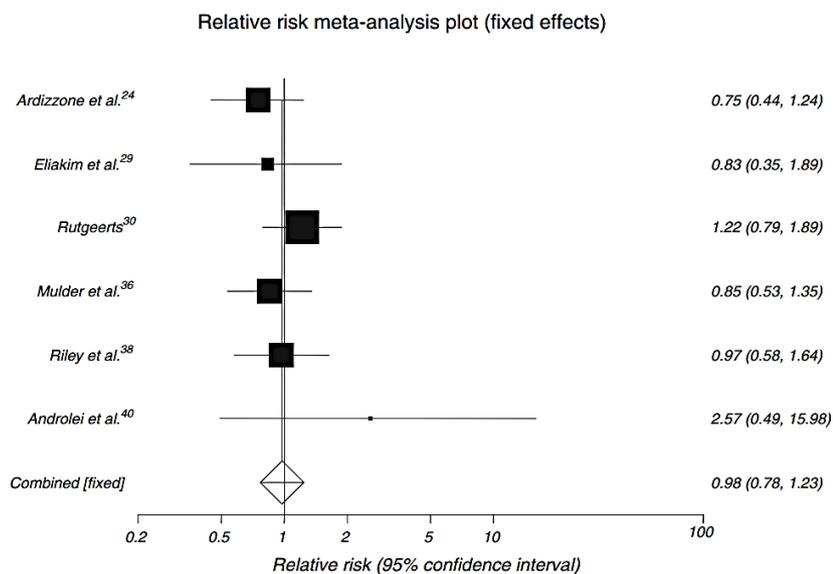
En la revisión se incluyeron 20 ensayos clínicos, de estos 20 estudios, 19 obtuvieron una puntuación aceptable de Jadad de 3 o más. La comparación de sulfasalazina con mesalazina (mesalamina) dió un RR no significativo de 1.4 (IC95% 0.89-1.21; p=0.63) para la mejora global y un RR no significativo de 0.98 (IC95% 0.78-1.23; p=0.85) para recaída.

<sup>34</sup> 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

Individual and summary relative risk for the outcome of “overall improvement” for studies including comparison of mesalamine and sulfasalazine therapy in management of UC



Individual and summary relative risk for the outcome of “relapse” for studies including comparison of mesalamine and sulfasalazine therapy in management of UC



**b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS- ECAS**

**ARDIZZONE S. (1995)<sup>35</sup> – Abstract**

Ardizzone S. et al, realizaron un ensayo clínico prospectivo doble ciego, no multicéntrico, de un año con el objetivo de comparar una formulación recubierta de mesalazina 0.5g dos veces al día y sulfasalazina 1g dos veces al día, en el tratamiento profiláctico de la colitis ulcerosa quiescente. En el estudio, 44 pacientes recibieron mesalazina y 44 recibieron sulfasalazina, señala también que los datos clínicos, sigmoidoscópicos e histológicos se evaluaron a los 6 y 12 meses, los dos grupos fueron comparables en todas las características. Los resultados del estudio indican que no se observaron diferencias significativas en la tasa de recaída en los dos grupos después de 6 meses (mesalazina 20.5%, sulfasalazina 27.5%; IC95% 0.28 +/- 0.13; p=0.32) o después de 12 meses (mesalazina 38.4%, sulfasalazina 51%; IC95% 0.38 +/- 0.1; p=0.18).

<sup>35</sup> Ardizzone S, Petrillo M, Molteni P et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) is equivalent to sulfasalazine for remission maintenance in ulcerative colitis. A double-blind study. J Clin Gastroenterol 1995;21:287–289.

Los autores del estudio concluyeron que la mesalazina fue tan eficaz como la sulfasalazina en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa, sin embargo la tasa de recaída fue más alto de lo esperado en ambos grupos.

### MUNAKATA A. (1995)<sup>36</sup> – Abstract

Munakata A et al, realizaron un estudio doble ciego, multicéntrico con el objetivo de comparar la sulfasalazina y tabletas de mesalazina de liberación controlada en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa. Para el estudio se utilizó sulfasalazina (tableta 500mg) como fármaco de control, las tabletas de mesalazina contenían 250mg de gránulos de mesalazina recubiertos con etilcelulosa.

Los pacientes fueron asignados a dos grupos, uno para recibir tabletas de mesalazina (1500mg/día) y una tableta de placebo de sulfasalazina (grupo M) y el otro grupo recibió tabletas de sulfasalazina (3000mg/día) y una tableta de placebo de mesalazina (grupo S); los medicamentos se administraron por vía oral durante 4 semanas consecutivas, el uso concomitante de esteroides e inmunosupresores fue prohibido durante el periodo de estudio. En total se reclutaron 109 pacientes, 52 en el grupo M y 57 en el grupo S.

Los resultados del estudio señalan que no hubo diferencias en la mejora de los síntomas clínicos y de los hallazgos endoscópicos entre los dos grupos. Sobre la seguridad en general, basada en las reacciones adversas y datos de laboratorio, fue mayor para el grupo M en un 85%, en comparación con un 66.7% para el grupo S. La utilidad en general, basada en la mejora y seguridad, fue mayor en un 65.3% para el grupo M en comparación con el 45.6% para el grupo S. Los autores del estudio concluyeron que la tableta de mesalazina de liberación controlada parece ser útil en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

### RUTGEERTS P. (1989)<sup>37</sup>

Rutgeerts P. realizó un estudio con el objetivo de evaluar la sulfasalazina tableta recubierta en comparación con la mesalazina en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en un año.

273 pacientes fueron elegibles para el estudio, 131 se cambiaron a mesalazina y 142 se mantuvieron con sulfasalazina. Los resultados del estudio informaron que no se detectaron diferencias en la tasa acumulativa de recaídas entre los dos grupos. 30 pacientes (28%) con mesalazina y 29 pacientes (23%) tratados con sulfasalazina ( $p=0.7011$ ) tuvieron un brote de colitis ulcerosa durante un periodo de 12 meses, la mayoría de las recaídas ocurrió en los primeros 6 meses.

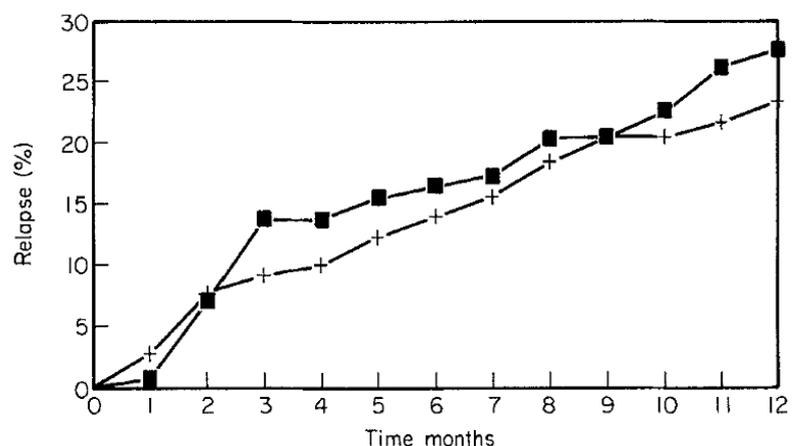


Figure 1. Life table relapse estimates. (—■—) coated 5-ASA, (—+—) sulphasalazine.

<sup>36</sup> Munakata A, Yoshida Y, Muto T, Tsuchiya S, Fukushima T, Hiwatashi N, et al. Double-blind comparative study of sulfasalazine and controlled-release mesalazine tablets in the treatment of active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;30(Suppl 8):108-11

<sup>37</sup> Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated oral 5-aminosalicylic acid (Claveral) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *Alim Pharmacol Ther.* 1989;3:183-92

**RACHMILEWITZ D. (1989)<sup>38</sup>**

Rachmilewitz D. realizó un ensayo clínico de grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado de 8 semanas con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de mesalazina tableta recubierta en comparación con la sulfasalazina, en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada.

164 pacientes fueron divididos para recibir mesalazina 1.5g diarios (n=87) y sulfasalazina 3.0g diarios (n=77). Después de 4 semanas de tratamiento 50 de 70 pacientes (71%) que tomaron mesalazina y 38 de 58 (66%) que tomaron sulfasalazina lograron la remisión de su enfermedad. A las 8 semanas, las tasas de remisión fueron del 74% (37/50 pacientes) para el grupo de mesalazina y 81% (35/43) para el grupo sulfasalazina. Se observó también a las 8 semanas remisión endoscópica en 20 de 41 pacientes (49%) del grupo mesalazina y 18 de 38 pacientes (47%) del grupo sulfasalazina.

**TABLE VII—Remission rates (evidence of remission taken as a clinical activity index  $\leq 4$ )**

	Treatment group		Significance (Cochran-Mantel- Haenszel statistics)
	Coated mesalazine	Sulphasalazine	
<b>Week 2:</b>			
Patients treated	82	71	} 0.722
No (%) in remission	39 (48)	38 (54)	
95% Confidence interval (%)	37.1 to 58.2	42.0 to 64.6	
<b>Week 4:</b>			
Patients treated	70	58	} 0.338
No (%) in remission	50 (71)	38 (66)	
95% Confidence interval (%)	59.9 to 80.6	52.6 to 76.4	
<b>Week 6:</b>			
Patients treated	60	48	} 0.859
No (%) in remission	41 (68)	36 (75)	
95% Confidence interval (%)	55.7 to 78.6	61.2 to 85.0	
<b>Week 8:</b>			
Patients treated	50	43	} 0.835
No (%) in remission	37 (74)	35 (81)	
95% Confidence interval (%)	60.4 to 84.1	67.3 to 90.2	

**TABLE XIII—Endoscopic remissions at week 8**

	Treatment group		Significance (Cochran-Mantel- Haenszel statistics)
	Coated mesalazine	Sulphasalazine	
Patients treated	41	38	} 0.272
No (%) in remission	20 (49)	18 (47)	
95% Confidence interval (%)	34.2 to 63.5	32.4 to 62.7	

**TABLE XIV—Incidence of most frequently occurring adverse events. Figures are numbers (percentages) of patients**
**VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD**
**a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS**
**WANG Y. (2016)<sup>39</sup>**

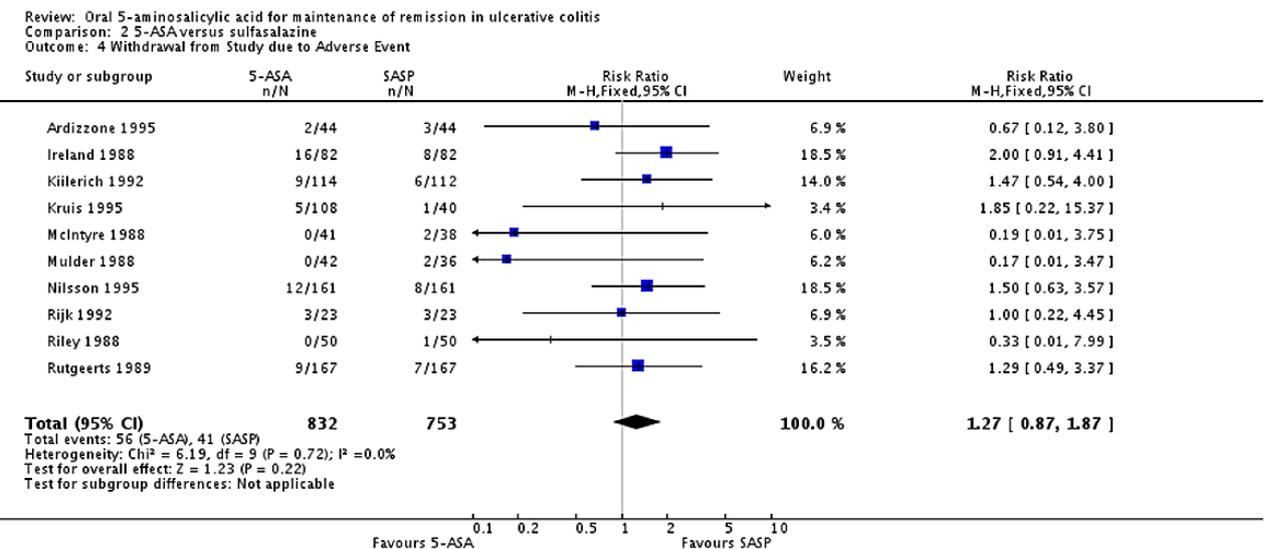
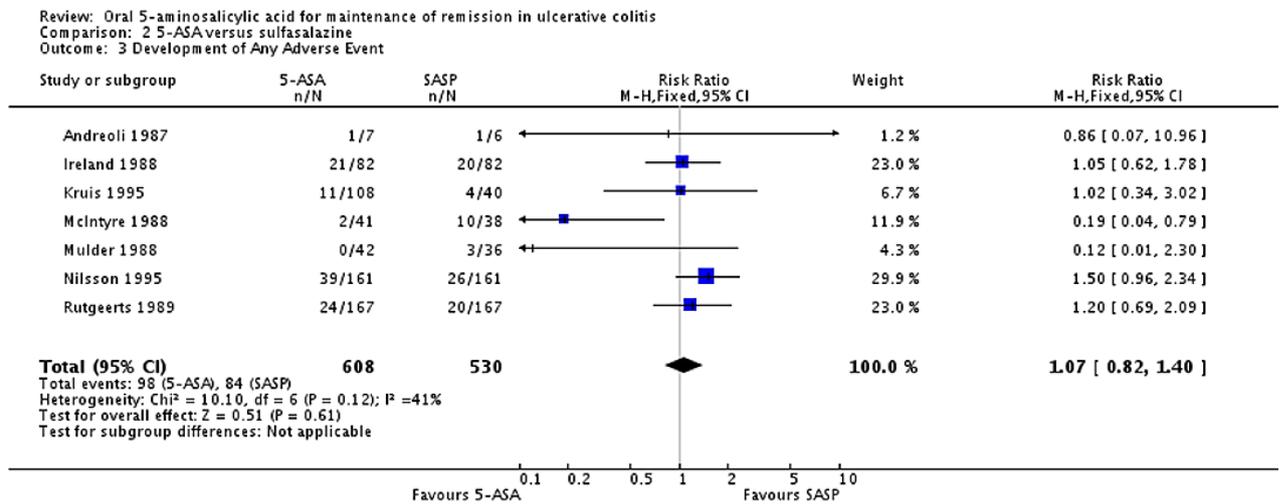
Wang Y., Parker C., Feagan B. y MacDonald J. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia, dosis respuesta y seguridad del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)

<sup>38</sup> Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82–86

<sup>39</sup> 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

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).

En lo respecta a 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.



### WANG Y. (2016)<sup>40</sup>

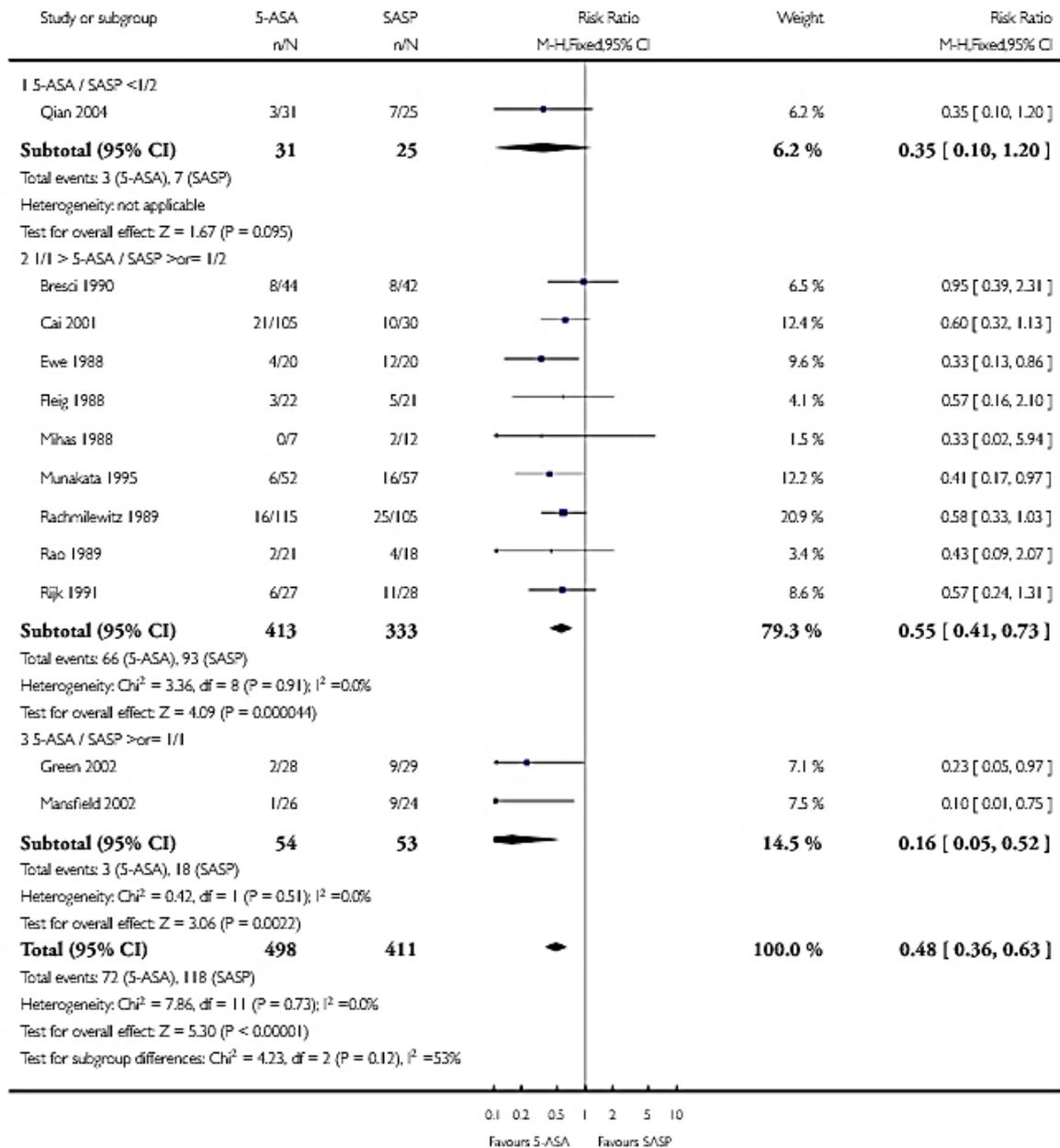
Wang Y, Parker C, Bhanji T, Feagan B y MacDonald J. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia, dosis respuesta y seguridad del ácido 5-aminosalicilico (5-ASA) oral, en comparación con placebo, sulfasalazina o comparadores 5-ASA (otras formulaciones de 5-ASA) para mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa quiescente (sin actividad), en la cual en lo que respecta a 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.

<sup>40</sup> 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

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

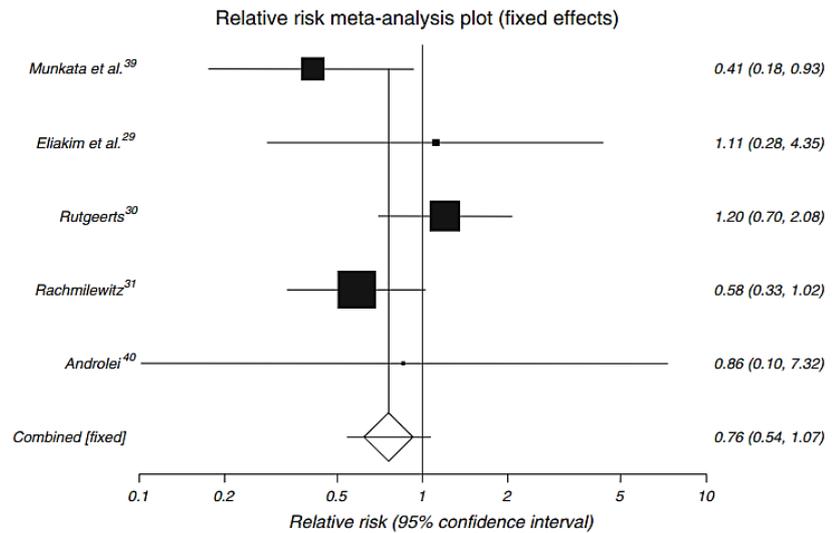


### NIKFAR S. (2009)<sup>41</sup>

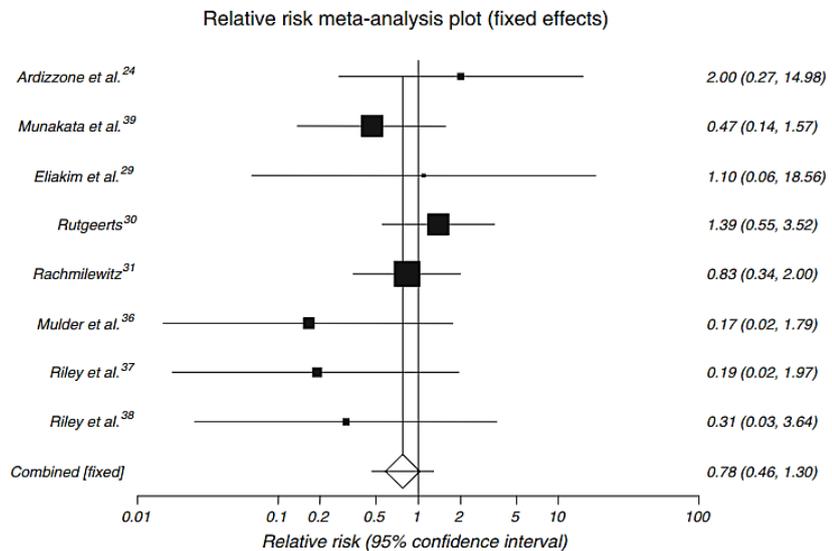
En el meta-análisis realizado por Nikfar S, Rahimi R y, Rezaie A. cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la sulfasalazina en comparación con los 5-ASA en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa, se obtuvo un RR no significativo de 0.76 (IC95% 0.54 – 1.07; p=0.11) 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.

<sup>41</sup> 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

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

### RUTGEERTS P. (1989)<sup>42</sup>

En el estudio realizado por Rutgeerts P. cuyo objetivo fue evaluar la sulfasalazina tableta recubierta en comparación con la mesalazina en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en un año, la incidencia de eventos adversos y los retiros posteriores fueron similares para ambos grupos. El 14% de los tratados con mesalazina y el 12% de los pacientes tratados con sulfasalazina experimentaron eventos adversos, la mayoría de los cuales ocurrieron en el sistema gastrointestinal.

<sup>42</sup> Rutgeerts P. Comparative efficacy of coated oral 5-aminosalicylic acid (Claversal) and sulphasalazine for maintaining remission of ulcerative colitis. *Alim Pharmacol Ther.* 1989;3:183–92

Table 3. Adverse events

Body system	Coated 5-ASA	Sulphasalazine
Body general	1	2
Cardiovascular	1	1
CNS	8	2
Gastrointestinal		
Abdominal pain	1	7
Appetite loss	0	2
Bloating	1	2
Constipation	1	1
Diarrhoea	5	2
Mucus in stools	2	0
Nausea/Vomiting	5	6
Rectal bleeding	2	0
Ulcerative colitis worsening	1	1
Upper gastrointestinal symptoms	5	3
Alanine transaminase increase	1	0
Skin/hypersensitivity	4	3
Other	3	1
Total events	41	33
Total patients with events (%)	24 (14%)	20 (12%)
Total population	167	167
Patients withdrawn due to events (%)	9 (5%)	7 (4%)

### RACHMILEWITZ D. (1989)<sup>43</sup>

En el ensayo clínico realizado por Rachmilewitz D cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de mesalazina tableta recubierta en comparación con la sulfasalazina, en pacientes con colitis ulcerosa activa de leve a moderada, se señala que hubo una mayor incidencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con sulfasalazina (25/105; 24%), que entre los que tomaron mesalazina (16/115; 14%).

TABLE XV—Incidence of adverse events stratified by body system affected

Body system	No of patients	
	Coated mesalazine treatment group	Sulphasalazine treatment group
<b>General:</b>		
Eosinophilia	1	–
Fever	1	3
Fatigue	1	–
<b>Central nervous system:</b>		
Headache	4	5
Paraesthesia	–	2
<b>Gastrointestinal:</b>		
Abdominal/epigastric pain	5	3
Diarrhoea	1	–
Heartburn	–	2
Mouth dryness	–	1
Nausea/vomiting	2	8
Stomatitis	1	–
<b>Hepatic:</b>		
Cholestasis	1	–
Hepatitis	1	–
Hepatomegaly/jaundice	–	1
Raised liver function values	1	3
<b>Musculoskeletal:</b>		
Joint pain/myalgia	4	–
<b>Psychiatric:</b>		
Depression	1	–
<b>Reproductive:</b>		
Irritation in penis	1	–
Premenstrual oedema	–	1
<b>Respiratory:</b>		
Dyspnoea	1	–
<b>Skin:</b>		
Angioneurotic oedema	–	2
Erythema/rash	1	9
Pruritus	2	6
<b>Urinary:</b>		
Serum creatinine increased	–	1
<b>Total events*</b>	<b>29</b>	<b>47</b>
Total No (%) of patients with events	16 (14)	25 (24)
Total population	115	105
Total No (%) of patients withdrawn because of events	7 (6)	8 (8)

\*Some patients experienced more than one event.

<sup>43</sup> Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82–86

**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 Salud<sup>44</sup> de julio a septiembre del 2017 (3er trimestre) son los siguientes:

Mesalazina 500mg tableta	Infliximab 100mg inyectable	Sulfasalazina 500mg tableta
0 unidades	0 unidades	10 077 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 tableta	Infliximab inyectable	Sulfasalazina tableta
Posología	4g/día	5mg/kg (350mg cada 8 semanas)	4g/día
Dosis por unidad	500mg	100mg	500mg
Unidades necesarias por paciente	8 (diario)	4 (cada 8 semanas)	8 (diario)
Precio Unitario S/.	4.84 <sup>45</sup>	2 668.72 <sup>46</sup>	0.86 <sup>47</sup>
Costo por 2 meses por paciente S/.	2 323.20	10 674.88	412.80
	*para paciente de 70kg		

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

	Mesalazina	Infliximab	Sulfasalazina
<b>FDA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los supositorios están indicados para el tratamiento de la proctitis ulcerosa activa.</li> <li>Las cápsulas están indicadas para el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en pacientes de 18 años o más.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Crohn.</li> <li>Enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos.</li> <li>Colitis ulcerosa.</li> <li>Colitis ulcerosa en pacientes pediátricos.</li> <li>Artritis reumatoide en combinación con metotrexato.</li> <li>Artritis psoriásica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de la colitis ulcerosa leve a moderada, y como terapia adyuvante en la colitis ulcerosa grave.</li> <li>Para la prolongación del período de remisión entre ataques agudos de colitis ulcerosa.</li> </ul>
<b>AEMPS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa leve a moderada.</li> <li>Tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.</li> <li>Tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Crohn y de mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artritis reumatoide.</li> <li>Enfermedad de Crohn en adultos.</li> <li>Enfermedad de Crohn en pediatría.</li> <li>Colitis ulcerosa.</li> <li>Colitis ulcerosa en pediatría.</li> <li>Espondilitis anquilosante.</li> <li>Artritis psoriásica.</li> <li>Psoriasis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.</li> <li>Tratamiento de la enfermedad de Crohn activo.</li> </ul>

<sup>44</sup> 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>

<sup>45</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>46</sup> 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>

<sup>47</sup> 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>



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

**Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**<sup>48</sup>; en la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, no se encuentra incluido el medicamento mesalazina e infliximab.

## **c. PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES**

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**<sup>49</sup> no se encuentra incluido el medicamento mesalazina ni infliximab.

## **XI. CONCLUSIÓN**

En base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Mesalazina tableta para el tratamiento de la colitis ulcerativa y del mantenimiento de la remisión, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por no existir hasta el momento de la evaluación de este medicamento suficiente evidencia disponible que muestre mayores beneficios de eficacia, seguridad y costos que la alternativa existente en el PNUME vigente.

En lo que respecta a la revisión y análisis de la evidencia sobre el medicamento Infliximab inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), por ser de uso individualizado en pacientes con colitis ulcerativa que no responden o tienen intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores. Asimismo, los casos que se presenten deberán ser evaluados bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.

<sup>48</sup> 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](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)

<sup>49</sup> 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