



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N° 076-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL
TRATAMIENTO DE DIARREA CRONICA CON MALABSORCIÓN DE
ACIDOS BILIARES



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
5. Matilde Noemi Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.
7. Ana Muñoz Urribari – Médico Gastropediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
8. Patricia Aibar Castillo - Médico Pediatra, Hospital III Suárez Angamos - ESSALUD
9. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°076-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

LISTA DE ABREVIATURAS

AGA	American Gastroenterological Association
AMG	Asociación Mexicana de Gastroenterología
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ECCO	European Chron and Colitis Organisation
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug administration
GPC	Guías de práctica clínica
MA	Meta-análisis
MAB	Malabsorción de ácidos biliares
NEC	Enterocolitis necrosante
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisiones sistemáticas
SIC	Síndrome de intestino corto



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	9
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES.....	10
III.	METODOLOGIA.....	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV.	RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
	i. Guías de práctica clínica.....	16
	ii. Revisiones sistemáticas	20
V.	DISCUSIÓN	24
VI.	CONCLUSIONES	29
VII.	RECOMENDACIONES	31
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	32



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La diarrea crónica es el signo principal de la malabsorción de ácidos biliares (MAB), la cual se produce por un desbalance en la homeostasis de estos ácidos en la circulación enterohepática. Usualmente alrededor del 95% de los ácidos biliares son reabsorbidos, y solo una pequeña fracción pasa hacia el colon en cada ciclo de recirculación. En los pacientes con malabsorción de ácidos biliares, una mayor cantidad de ácidos pasan al colon, donde estimulan la secreción de agua y provocan diarrea.
- La colestiramina es un secuestrador de ácidos biliares. Esta consta de resinas no digeribles cargadas positivamente que se unen a los ácidos biliares en el intestino, y permiten su excreción en las heces en forma de complejos insolubles.
- A la fecha (octubre 2016) no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica ocasionada por la malabsorción de ácidos biliares en población pediátrica o adulta. Los resultados reportados en el presente dictamen preliminar corresponden a dos GPC, una revisión sistemática basada en estudios observacionales, y el resumen de un estudio retrospectivo que evalúa la respuesta al tratamiento con colestiramina en pacientes adultos con diarrea crónica acuosa.
- Las GPC brindan escasa información sobre el uso de colestiramina en el manejo de diarrea crónica ya que, si bien mencionan sus potenciales beneficios como herramienta diagnóstica y/o como tratamiento, solo 2 guías emiten recomendaciones al respecto, y las referencias que respaldan sus afirmaciones son de baja calidad. Esto guarda relación con la escases de estudios con diseños rigurosos que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina como tratamiento de diarrea crónica en la población general.
- Adicionalmente se identificó una revisión sistemática y el resumen de un artículo reciente sobre la respuesta al uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica asociada a malabsorción de ácidos biliares. Dichos estudios fueron consistentes en cuanto a una respuesta de alrededor del 70% en los pacientes con diarrea crónica. Sin embargo, los resultados deben ser

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

interpretados en el marco de las limitaciones de los estudios, ya que tanto los estudios incluidos en la revisión sistemática como el artículo reciente corresponden a diseños observacionales, en ausencia de grupos de comparación y control de potenciales confusores. Con respecto a esto, es posible rescatar que, a pesar de las limitaciones y potenciales sesgos, los estudios presentan altas tasas de respuesta (alrededor de 70%) que sugieren un beneficio real del uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica por ácidos biliares.



- Además, existe plausibilidad biológica que apoya la hipótesis un efecto positivo del uso de colestiramina, ya que se trata de una resina secuestradora de ácidos biliares por lo que su consumo disminuye la concentración de los ácidos en el colon y previene sus efectos sobre la regulación hídrica y la ocurrencia de diarrea.



- Frente a la escasa información de estudios controlados con respecto a la seguridad de uso de colestiramina en pacientes pediátricos con diarrea crónica, se recurre a la opinión de los expertos pediatras, el Dr. Marco Antonio Morales y la Dra. Ana Muñoz del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y la Dra. Patricia Aibar del Hospital III de Angamos. Así los especialistas señalan que el uso de colestiramina se encuentra asociado a eventos adversos leves y manejables, principalmente la constipación y la distensión abdominal, los cuales podrían ser manejados a través de ajustes en la dosificación del medicamento y un monitoreo continuo.



- Así, aunque el sustento científico es de baja calidad y no es posible afirmar con total certeza acerca de la eficacia de colestiramina, la evidencia recogida, en conjunto, sugiere un potencial beneficio del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica en la población pediátrica con malabsorción de ácidos biliares. Además, los expertos pediatras expresaron, basado en su experiencia con este medicamento, que la colestiramina sería de beneficio y representaría una alternativa única para el manejo de diarrea crónica en estos pacientes cuya calidad de vida y sobrevida global son de pobre pronóstico.



- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de colestiramina como alternativa de tratamiento en pacientes con diarrea crónica por ácidos biliares, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRONICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

obtenidos de los pacientes que se benefician con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica asociada a malabsorción de ácidos biliares en niños. De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, el médico pediatra Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri de la Red Asisencial Rebragliati, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso fuera del petitorio de colestiramina según la pregunta PICO mostrada a continuación:

P	Niños con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional)
I	Colestiramina
C	No existe
O	Mejorar el proceso de adaptación intestinal, incremento de vía enteral, suspensión de NPT y lograr curva ponderal ascendente.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la Dra. Ana Muñoz Urribarri, médico asistencial, incluida en el equipo redactor del presente dictamen, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Pacientes menores de 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a: síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología
I	Colestiramina (dosis respuesta)
C	Mejor tratamiento de soporte o placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo fecal • Curva pondoestatural • Tiempo de destete de nutrición parenteral • Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La diarrea crónica es el signo principal de la malabsorción de ácidos biliares (MAB), la cual se produce por un desbalance en la homeostasis de estos ácidos en la circulación enterohepática. Los ácidos biliares recirculan entre el hígado y el intestino delgado a través del sistema de circulación enterohepática. Este sistema permite la absorción de grasas en el intestino delgado y la reabsorción de los ácidos biliares en el íleon terminal. Usualmente alrededor del 95% de los ácidos biliares son reabsorbidos, y solo una pequeña fracción pasa hacia el colon en cada ciclo de recirculación (1). En los pacientes con malabsorción de ácidos biliares, una mayor cantidad de ácidos pasan al colon, donde estimulan la secreción de agua y provocan diarrea. En línea con esto, la cantidad de ácidos biliares que pasan al colon determina las manifestaciones clínicas (2). La diarrea crónica se define como un aumento en la frecuencia y/o volumen de deposiciones que se mantiene por más de 4 semanas (3).

Se han identificado 3 tipos de MAB de acuerdo a su fisiopatología. El tipo I se refiere a la MAB causada por disfunción, resección o enfermedad ileal, bypass o condiciones como la enfermedad de Chron que afectan la función del íleon. El tipo II corresponde a la MAB idiopática o primaria, la cual es diagnosticada frente a la ausencia de enfermedad intestinal aparente. Finalmente, la MAB de tipo III es la secundaria a otras condiciones como pancreatitis crónica, enfermedad celíaca, infección bacteriana del intestino delgado o enteritis por radiación (4). De estas, las causas más comunes son la resección de una porción del íleon y las enfermedades de la sección terminal del íleon, como el síndrome de intestino corto y la enfermedad de Chron. Estas condiciones disminuyen la cantidad de transportadores de ácidos biliares disponibles y por lo tanto la reabsorción de los ácidos se ve reducida.

Existe escasa información acerca de la prevalencia de diarrea crónica asociada a MAB, y ésta puede variar de acuerdo al método diagnóstico empleado. En la actualidad, el método de diagnóstico directo de MAB es el SeHCAT (tauroselcholic [75 selenium] acid), aunque su uso se limita a estudios de investigación y no se ha generalizado su uso en la práctica clínica. Así, la prevalencia de MAB en pacientes con diarrea crónica ha sido evaluada en un estudio observacional en pacientes ambulatorios de dos hospitales de Leeds en West Yorkshire empleando el método diagnóstico de SeHCAT. En este estudio se encontró que, la prevalencia de MAB entre los pacientes con diarrea crónica que fueron evaluados con SeHCAT fue de 50.9% (5). En línea con lo descrito en el estudio mencionado, se estima que 25-50% de los pacientes con diarrea funcional o síndrome de intestino irritable con predominancia de diarrea (SII-D) presentan evidencia de MAB; y que

la prevalencia de diarrea por ácidos biliares en los países occidentales es de alrededor de 1% (6).

Otros métodos de diagnóstico de diarrea causada por ácidos biliares son la cuantificación de ácidos biliares en las heces, o la prueba del aliento con C14-glicolato, aunque ésta última ha dejado de ser usada cuando puede ser reemplazada por SeHCAT. Finalmente, se puede considerar el tratamiento empírico con secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, como método de diagnóstico.

De principal interés del presente dictamen preliminar es la MAB de tipo I, la cual, como se mencionó, es secundaria a disfunción del intestino delgado. En este contexto, cobra relevancia la presencia de síndrome de intestino corto (SIC), el cual es comúnmente causado por la resección masiva del intestino delgado. Este síndrome puede llevar a falla intestinal y a la necesidad de nutrición parenteral continua (7). En estos pacientes, la diarrea por MAB no permite la recuperación de la funcionalidad de la porción restante del intestino y, en algunos casos, conlleva a la muerte en pacientes pediátricos.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

La colestiramina es un secuestrador de ácidos biliares. Esta consta de resinas no digeribles cargadas positivamente que se unen a los ácidos biliares en el intestino, y permiten su excreción en las heces en forma de complejos insolubles (8). Así, evita que los ácidos biliares se acumulen en el colon y provoquen desbalance hídrico y diarrea.

Los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina son empleados en el tratamiento de diarrea causada por MAB en adultos, aunque su baja palatabilidad suele tener un efecto negativo sobre la adherencia al tratamiento (9). Asimismo, la colestiramina se puede utilizar para el control sintomático de la diarrea inducida por ácidos biliares debido al síndrome de intestino corto. También es eficaz en pacientes con inflamación intestinal acompañada de diarrea, particularmente aquellos con elevada excreción fecal de ácidos biliares (10). Se ha reportado que en pacientes con MAB severa en quienes el cuadro clínico incluye diarrea y esteatorrea, colestiramina no es recomendable ya que al captar los ácidos biliares limita la absorción de grasas y podría empeorar la esteatorrea (2). Los efectos adversos más comunes del uso de colestiramina incluyen estreñimiento, náuseas, hinchazón, flatulencia y dolor abdominal.

El uso de secuestradores de ácidos biliares como colestiramina tiene como objetivo mantener una nutrición apropiada mientras se recupera la funcionalidad del intestino, o en los casos de resección, se logra la adaptación de la porción restante a las nuevas condiciones.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRONICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

En Estados Unidos, la FDA aprobó la comercialización de colestiramina en 1997, aunque no se cuenta con la información de prescripción. Por el contrario, la EMA no ha publicado ningún documento de aprobación del uso de colestiramina en Europa. En el Perú, colestiramina cuenta con registro sanitario vigente en DIGEMID.

El tratamiento solicitado consta de 2 sobres de 4g de colestiramina al día por 3 meses. El costo de un sobre de colestiramina es de S/.5, por lo que el tratamiento mensual tendría un costo total de S/.300.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The American Gastroenterological Association (AGA), The British Society of Gastroenterology (BSG), The European Chron and Colitis Organisation (ECCO), y la Revista de Gastroenterología de México.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "chronic diarrhea" (término Mesh), "short bowel syndrome" (término Mesh), chronic diarrhea (término general), short bowel syndrome (término general)

Intervención: cholestyramine (término general)

Se centró la búsqueda en la población con diarrea crónica por malabsorción de ácidos biliares.

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO.



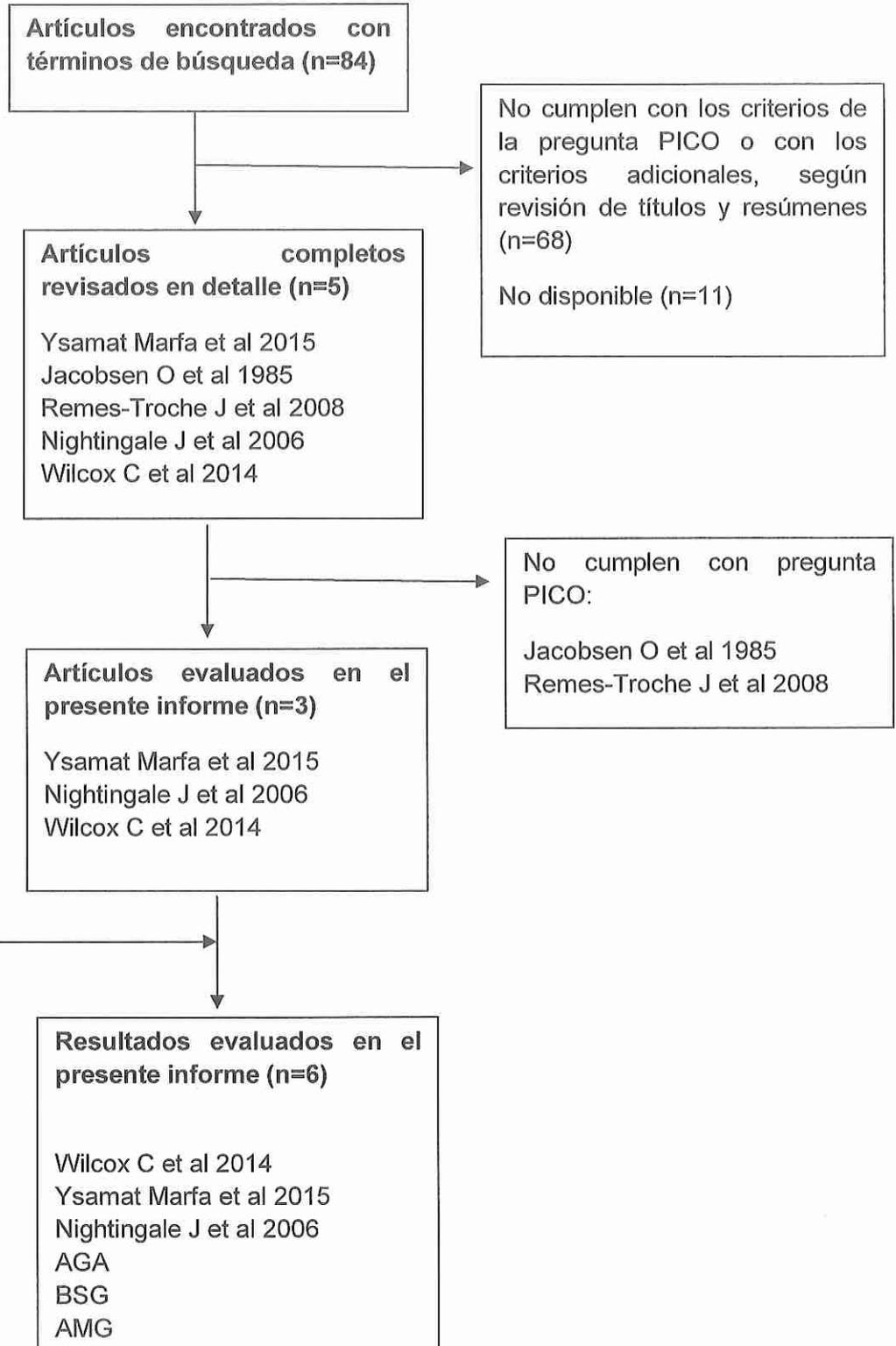
DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

Así, se consideraron los estudios que evaluaron el uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica. Dado que no se encontraron ensayos clínicos fase III, se consideró una revisión sistemática con estudios observacionales prospectivos y retrospectivos, y revisiones narrativas que responden a la pregunta PICO establecida para el presente dictamen preliminar.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de colestiramina en el tratamiento de pacientes con diarrea crónica asociada a malabsorción de ácidos biliares. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica: Se identificaron 4 guías donde se menciona el uso de colestiramina en el tratamiento y diagnóstico de diarrea crónica: un documento de posición de la AGA sobre la evaluación y manejo de diarrea crónica, una guía para la investigación de diarrea crónica solicitada a los autores por la BSG, una guía para el manejo de pacientes con intestino corto respaldada por el Comité de Intestino Corto y Nutrición de la BSG, y una guía de diagnóstico y tratamiento de diarrea crónica de la AMG.

Revisiones sistemáticas: Se identificó una revisión sistemática donde se evaluó la respuesta clínica al uso de colestiramina en pacientes con MAB.

Resúmenes de artículos: Se incluyó el resumen de un estudio retrospectivo en pacientes con diarrea crónica acuosa. Lamentablemente el artículo en versión completa no se encuentra disponible.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. 1999 (11)

Los elaboradores de la GPC de la AGA mencionan únicamente el uso de secuestradores de ácidos biliares como terapia empírica (terapia de diagnóstico) en el tratamiento de diarrea crónica; sin embargo, ésta mención no es una recomendación graduada, sino más bien forma parte de la sección de discusión de la guía. Además, la afirmación hace referencia al uso de colestiramina como método diagnóstico, mas no a su eficacia y seguridad como tratamiento de diarrea crónica. Así, de acuerdo a esta guía la prueba terapéutica se utiliza en tres situaciones:

1. Como tratamiento inicial, previo al diagnóstico.
2. Cuando la prueba diagnóstica no ha logrado confirmar el diagnóstico.
3. Cuando se ha determinado el diagnóstico, pero no hay un tratamiento específico disponible o el tratamiento específico existente no ha logrado mejorar la condición.

En este contexto, la GPC menciona que el tratamiento empírico con secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, representan la forma más económica de diagnosticar diarrea por ácidos biliares.

La guía en cuestión es un documento que presenta las recomendaciones oficiales de los expertos de la AGA sobre la evaluación y manejo de la diarrea crónica, en su versión más reciente. Este documento fue aprobado por el Comité de Práctica Clínica y Práctica Económica, y por la Junta de Gobierno de la AGA. Sin embargo, cabe resaltar que en ésta guía no se ha referenciado ninguna afirmación, ni se ha llevado a cabo una valoración en base a la calidad de la evidencia detrás de las recomendaciones. Por ello, si bien este documento se toma como una referencia válida y relevante por tratarse de la posición oficial de una entidad reconocida en la rama de la gastroenterología a nivel mundial, las recomendaciones se toman con cautela en el marco de las limitaciones mencionadas.

Asimismo, es importante mencionar que la guía no especifica si las recomendaciones son aplicables a la población general o solo adultos, esto es de particular relevancia para el presente dictamen preliminar ya que la población de interés de la pregunta PICO planteada es la población pediátrica específicamente. En este sentido, la guía no emite recomendaciones para ésta población específica, a pesar de las marcadas diferencias fisiológicas con respecto a la población adulta.



Thomas PD et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. 2003 (12)

Se trata de una guía que busca describir y valorar los mejores métodos disponibles para la investigación de los síntomas de diarrea crónica. En este contexto, los elaboradores de la guía emiten una recomendación relacionada al uso de colestiramina en el diagnóstico de diarrea crónica asociada a BAM. Así, afirman que, en ausencia de pruebas para el diagnóstico de BAM (SeHCAT o medición de 7 α hidroxil-4-colesterol-3-uno sérico), se puede emplear el tratamiento empírico con colestiramina, aunque la validez de esta prueba aún no ha sido estudiada. A ésta recomendación se la ha asignado el nivel de evidencia B, el cual corresponde a evidencia de estudios prospectivos, retrospectivos o transversales sin aleatorización de los participantes (y en algunos casos en opinión de expertos). El sistema de graduación empleado fue desarrollado por los mismos elaboradores de la guía, y no siguen ningún estándar internacional predeterminado. En este punto es importante resaltar que no se han especificado las referencias que respaldan el uso de colestiramina como prueba diagnóstica en ninguna sección del documento.



Nightingale J. et al. Guidelines for management of patients with a short bowel. 2006 (13)

Los elaboradores de la GPC no emiten una recomendación graduada con respecto al uso de colestiramina ni otros agentes secuestradores de ácidos biliares en el tratamiento de diarrea crónica. Sin embargo, en la sección de discusión de la GPC, los elaboradores mencionan como información adicional que el uso de colestiramina puede ser beneficioso en el manejo de la diarrea causada por ácidos biliares, en el marco del síndrome de intestino corto por resección de ≥ 100 cm de íleon terminal. La afirmación sobre el potencial beneficio del uso de colestiramina se basa en un estudio clásico del rol de dicho fármaco en la patogénesis de diarrea y esteatorrea en pacientes con resección del íleon, y de la respuesta al mismo en estos pacientes (14). Dicho artículo no se encuentra disponible en las bases de datos por lo que no es posible determinar los detalles relacionados al tipo de estudio y las características específicas de la población empleada.

La versión preliminar de la guía fue desarrollada por el Dr. J Nightingale a partir de la literatura existente, y modificada por el Comité de Intestino Corto y Nutrición de la Sociedad Británica de Gastroenterología. El documento resultante fue revisado por los clínicos de las unidades intestinales de los hospitales Hope y St Mark's, y por la organización de pacientes en terapia nutricional intravenosa o nasogástrica. A partir de las modificaciones realizadas se obtuvo el documento descrito, el cual tuvo como objetivo

servir de instrumento de consulta para los clínicos sobre el manejo de la resección intestinal extensa, que deja una porción pequeña de intestino delgado ($\leq 2m$).

Si bien los elaboradores de la guía presentan recomendaciones graduadas específicas con respecto al manejo de diferentes aristas del síndrome de intestino corto, ninguna de estas recomendaciones graduadas hace referencia al uso de colestiramina o algún otro secuestrador de ácidos biliares. Sin embargo, en la sección de discusión de la GPC, los elaboradores hacen mención de los potenciales beneficios de dicho fármaco en el manejo de diarrea por ácidos biliares, producto de la resección del intestino corto, a manera de información adicional.

En la GPC en general, la graduación no se ha llevado a cabo con un sistema estándar, sino con uno desarrollado por los autores. A pesar de ello, la guía ha sido incluida en los resultados del presente dictamen preliminar por tratarse de una de las escasas referencias al uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea por ácidos biliares encontradas en la literatura actual. Cabe resaltar que es necesario interpretar esta información en el marco de las limitaciones de la guía y tomando en cuenta que ésta se centra en el tratamiento del síndrome de intestino corto y sus complicaciones, y no específicamente en el manejo de diarrea crónica causada por ácidos biliares.

José María Remes Troche et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la diarrea crónica. Manejo del enfermo con diarrea crónica y situaciones especiales. 2010 (15)

Los elaboradores de esta GPC mexicana plantearon recomendaciones en respuesta a la pregunta: ¿Está justificado el tratamiento sintomático con anti-diarreicos?, en el contexto del manejo de diarrea crónica por diferentes causas. Así, los elaboradores recomiendan que el tratamiento empírico con anti-diarreicos (como la colestiramina) para disminuir el número de evacuaciones, se debe considerar necesario por periodos cortos de tiempo en las siguientes circunstancias:

1. Como adyuvante para evitar complicaciones mientras se efectúa el diagnóstico
2. Cuando la evaluación inicial no permite determinar la causa de la diarrea crónica.
3. Cuando se ha establecido el diagnóstico pero no se cuenta con el tratamiento específico.

Esta recomendación ha sido graduada por los elaboradores de la guía como de grado C, con un nivel de evidencia de IV. Las referencias citadas en esta recomendación corresponden a una Guía para la investigación de diarrea crónica solicitada a los autores por la Sociedad Británica de Gastroenterología (12,16), y una revisión técnica de la AGA a

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

partir de la cual se generó la GPC sobre la evaluación y manejo de diarrea crónica de dicha institución (17).

Cabe hacer hincapié en que las referencias citadas en ésta recomendación y graduadas como de nivel IV y grado C no corresponden a estudios primarios, sino a otras guías de práctica clínica, las cuales han sido descritas previamente en los resultados del presente dictamen preliminar. Brevemente, solo una de las guías citadas emite una recomendación graduada sobre el uso de colestiramina en el diagnóstico de diarrea crónica (no como tratamiento), mientras que la otra solo menciona el uso de dicho fármaco dentro de la sección de discusión a manera de información adicional, más no como una recomendación propiamente dicha.

Es importante resaltar esta información debido a que no se ha especificado el sistema de graduación empleado en ésta GPC, ni la metodología empleada en el desarrollo de las recomendaciones. En este sentido, no queda claro como se ha llegado a la asignación de la graduación de la evidencia como de nivel IV y grado C propuesta por los elaboradores de la guía.

Adicionalmente, la GPC emite recomendaciones en respuesta a la pregunta: ¿Cuáles son los medicamentos anti-diarreicos disponibles en nuestro país (México)? En el marco de esta pregunta los elaboradores de la GPC mencionan a la colestiramina. Con respecto a éste fármaco afirman que recientemente se ha demostrado su utilidad en el manejo de diarrea crónica asociada a malabsorción de ácidos biliares, siendo el tratamiento con colestiramina seguro y efectivo. Esta recomendación fue graduada como de grado C y nivel de evidencia III. Las referencias que respaldan la recomendación son tres revisiones narrativas (18–20) y un estudio observacional en pacientes con colitis colágena con o sin malabsorción de ácidos biliares (21).

Nuevamente es importante mencionar que dada la ausencia de metodología de elaboración y graduación de las recomendaciones propuestas en la GPC, no es posible conocer qué criterios han sido empleados para la asignación de nivel de evidencia IV y grado C a la recomendación mencionada. En este sentido, dados los estudios referenciados, solo se puede concluir que la evidencia que respalda el uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica es de baja calidad.



ii. Revisiones sistemáticas

Wilcox C. et al. Systematic review: the management of chronic diarrhea due to bile acid malabsorption. 2014 (22)

La revisión sistemática incluyó 23 estudios que evaluaron la respuesta clínica al uso de colestiramina en 801 pacientes diagnosticados con MAB. Estos estudios son de tipo series de caso prospectivas (n=12) o retrospectivas (n=1), los cuales, por su naturaleza observacional, constituyen evidencia de calidad moderada a baja.

En todos los estudios incluidos se evaluó la respuesta al uso de colestiramina como primera línea de tratamiento. Cabe mencionar que la respuesta clínica se definió de manera heterogénea entre los estudios, lo cual limita la comparabilidad entre estos. Así, la definición más común fue la relacionada a la reducción de la frecuencia de defecación sola (n=8), o acompañada de mayor consistencia de las heces (n=5), mejoría de la calidad de vida (n=1) o síntomas abdominales (n=1). Los 8 estudios restantes reportaron mejora en la sintomatología o cese de la diarrea.

De manera similar, el diagnóstico de MAB se llevó a cabo a través de la prueba de 7 días con SeHCAT únicamente en 21 estudios, mientras que el artículo no reporta los métodos específicos empleados en los otros estudios incluidos en la revisión sistemática. Sin embargo, menciona de manera general que otros métodos utilizados en los estudios fueron la prueba terapéutica con colestiramina, la medición de los ácidos biliares fecales, y la medición de 7α hidroxil-4-colesterol-3-uno en suero. Adicionalmente, el artículo recalca que los estudios que emplearon SeHCAT como método diagnóstico emplearon diferentes puntos de corte para determinar la presencia de MAB, lo cual incrementa la heterogeneidad entre los estudios en cuanto a la medición de la respuesta al tratamiento, y limita aún más la comparabilidad entre estos.

Respuesta al tratamiento

Se reportó respuesta al tratamiento en 559 pacientes (70%, rango: 63-100%), quienes toleraron el tratamiento con colestiramina sin efectos secundarios adversos y mantuvieron la respuesta clínica durante el seguimiento. El 30% restante presentó falla al tratamiento por lo que lo discontinuaron. En 132 de estos (16% del total) el tratamiento no tuvo efecto; 86 (11% del total) no toleraron el tratamiento por su mal sabor o por eventos adversos; 1 paciente no siguió el régimen de tratamiento correctamente; 7 no estuvieron disponibles durante el seguimiento; y 16 (2% del total) no se sabe porque discontinuaron.



Estos resultados deben ser interpretados en el marco de las limitaciones de los estudios incluidos en la revisión. En este sentido, es importante mencionar que, dados los diseños de dichos estudios (no controlados ni aleatorizados), no es posible atribuir con certeza la respuesta observada al uso de colestiramina. Asimismo, los resultados reportados corresponden a un cálculo de la respuesta que engloba todas las respuestas observadas en los diferentes estudios, los cuales, como se mencionó anteriormente, son heterogéneos entre sí en ciertos aspectos importantes. Al tratarse de una revisión sistemática, sin evaluación de la heterogeneidad entre los estudios, no es posible estimar una respuesta global; sin embargo, el rango de porcentajes de respuesta reportado en la revisión sugiere que existe un verdadero beneficio del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica asociada a MAB.

Eventos adversos

Los eventos adversos reportados fueron dolor e hinchazón abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, flatulencia, borborismos, distensión abdominal, estreñimiento, e incremento de la severidad de la diarrea. La discontinuación del tratamiento por cualquier evento adverso se dio en proporción variable entre los estudios (4%-46%).

De estos resultados es posible rescatar que los eventos adversos observados pueden ser catalogados como leves y controlables. Asimismo, al igual que en el caso de las variables de eficacia, en ausencia de un grupo control aleatorizado, los eventos adversos no pueden ser atribuidos únicamente al uso de colestiramina.

Evaluación crítica:

La revisión sistemática por Wilcox C. et al presenta ciertas limitaciones que cabe mencionar. En primer lugar, dado que no se han publicado a la fecha ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica, la revisión incluyó únicamente estudios de tipo series de casos prospectivos o retrospectivos. Este tipo de estudios son considerados como investigaciones de baja calidad debido a que, al no tratarse de diseños experimentales controlados, no es posible concluir con certeza con respecto a los efectos de la intervención, es decir, los resultados encontrados no pueden ser atribuidos con solvencia al uso de colestiramina. Sin embargo, es posible rescatar que estos estudios, de manera individual, presentaron altas tasas de respuesta al tratamiento, lo cual sugiere la existencia de un verdadero beneficio otorgado por el medicamento, a pesar de los posibles factores de confusión que no han podido ser controlados a través del diseño de los estudios.



Otra limitación importante de la revisión sistemática está dada por la heterogeneidad de los métodos empleados en los estudios. Así, cabe resaltar que los métodos de evaluación de respuesta al tratamiento y diagnóstico de MAB fueron diferentes entre los estudios incluidos en la revisión, de manera que los resultados reportados deben ser interpretados en el marco de ésta heterogeneidad, y en este sentido ser tomados con cautela.

En cuanto al reporte de los resultados, la revisión sistemática no presenta las proporciones o número de pacientes que sufrieron los diferentes eventos adversos a manera de resumen como lo hace con la variable de eficacia. Esta sólo menciona de manera general cuales eventos adversos se observaron en los pacientes tratados con colestiramina.

Una limitación adicional está relacionada a la aplicabilidad de los estudios a la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Así, la revisión sistemática incluyó estudios en pacientes mayores de 18 años, mientras que la población de interés de la pregunta PICO es la población pediátrica. En este sentido, los resultados de la revisión sistemática sirven de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, si bien la aplicabilidad de los resultados podría verse limitada por las diferencias entre la población adulta y la población pediátrica, existe plausibilidad biológica que sugiere que el uso de colestiramina tendría un efecto similar en ambos grupos etarios, ya que la fisiopatología y el cuadro clínico son los mismos en la población general.

iii. Resúmenes

Ysamat Marfa M et al. Malabsorción de ácidos biliares y respuesta a la colestiramina en pacientes con diarrea crónica acuosa con o sin colecistectomía. 2015 (23)

Estudio retrospectivo que incluyó 215 pacientes con diarrea crónica acuosa. El objetivo del estudio fue evaluar la frecuencia de malabsorción de ácidos biliares y la respuesta a largo plazo a la colestiramina en pacientes con diarrea crónica acuosa. De interés del presente dictamen es el objetivo relacionado al uso de colestiramina. Los pacientes estudiados incluyeron tanto aquellos colecistectomizados como no-colecistectomizados. En estos grupos por separado se evaluaron datos clínicos, y respuesta inicial y mantenida al tratamiento con colestiramina.

Se encontró que la respuesta inicial al tratamiento con colestiramina estuvo entre 70% y 80%, y fue similar entre los grupos (79% en el grupo de pacientes no-colecistectomizados



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

vs 69% en el grupo que colecistectomizados, $p=0.3$). Adicionalmente, el estudio encontró que una menor proporción de pacientes en el grupo sin colecistectomía, presentaron diagnóstico de malabsorción de sales biliares, en comparación con los pacientes colecistectomizados (48% vs 68%, $p=0.01$).

Finalmente la respuesta a largo plazo se dio en 51% (IC95%: 37-65%) de los pacientes no-colecistectomizados, y de manera similar en 54% (IC95%: 38-69.5%) de los pacientes colecistectomizados.

Evaluación crítica:

Al tratarse de un resumen y no de un artículo completo, no es posible hacer un análisis crítico exhaustivo de la metodología empleada, ni conocer a fondo los resultados obtenidos. Sin embargo, es posible detectar ciertas limitaciones que vale la pena mencionar. En primer lugar la naturaleza retrospectiva y observacional del estudio no ha permitido el control de la intervención con colestiramina. En línea con esto, no se ha llevado a cabo un proceso de aleatorización de participantes, que permita contar con un grupo control y un grupo exposición con características similares. Es decir, no se ha logrado controlar por factores confusores que puedan influir en los resultados encontrados. De esta manera, no es posible atribuir la respuesta observada únicamente al uso del medicamento en cuestión.



V. DISCUSIÓN

A la fecha (octubre 2016) no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica ocasionada por MAB. Los resultados reportados en el presente dictamen preliminar corresponden a dos GPC donde se menciona el uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea por ácidos biliares, una revisión sistemática basada en estudios observacionales, y el resumen de un estudio retrospectivo que evalúa la respuesta al tratamiento con colestiramina en pacientes con diarrea crónica acuosa.

Se identificaron 4 guías donde se menciona el uso de colestiramina en el tratamiento y diagnóstico de diarrea crónica: un documento de posición de la AGA sobre la evaluación y manejo de diarrea crónica, una guía para la investigación de diarrea crónica solicitada a los autores por la BSG, una guía para el manejo de pacientes con intestino corto respaldada por el Comité de Intestino Corto y Nutrición de la BSG, y una guía de diagnóstico y tratamiento de diarrea crónica de la AMG. De estas, solo 2 (la solicitada por la BSG y la de la AMG) presentan recomendaciones graduadas relacionadas al uso de colestiramina, mientras que las otras dos solo mencionan su utilidad en las secciones de discusión.

Dentro de las guías que emiten recomendaciones graduadas, la guía solicitada por la BSG se centra en la utilidad de colestiramina en el diagnóstico de diarrea crónica, en línea con los objetivos de la guía direccionados a informar sobre los métodos disponibles para la investigación de dicha condición. Así, los elaboradores de dicha guía recomiendan que, en ausencia de las pruebas empleadas actualmente a nivel internacional para el diagnóstico de diarrea por MAB (SeHCAAT o medición de 7α hidroxil-4-colesterol-3-uno sérico), es posible emplear el tratamiento empírico con colestiramina, aunque menciona que la validez de esta prueba aun no ha sido estudiada. De acuerdo con la ausencia de estudios sobre el uso de colestiramina en el diagnóstico de diarrea por MAB, los elaboradores de la guía le ha asignado a la recomendación un bajo nivel de evidencia, basado principalmente en opinión de expertos. Por otra parte, los autores de la guía de la AMG plantean recomendaciones centradas en el manejo de la diarrea crónica. En este sentido, los autores recomiendan el uso de anti-diarreicos (por ejemplo: colestiramina) bajo tres condiciones específicas: como adyuvante mientras se efectúa el diagnóstico; cuando la evaluación inicial no permite definir las causas de diarrea; cuando se ha establecido el diagnóstico pero no se cuenta con el tratamiento específico. En el caso específico de la colestiramina, afirman también que se ha observado su utilidad en el manejo de diarrea crónica asociada a MAB, siendo un tratamiento seguro y efectivo. Sin embargo, estas recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad, correspondiente a estudios observacionales.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Las guías que no emitieron recomendaciones graduadas sobre el uso de colestiramina (la de la AGA y la respaldada por el Comité de Intestino corto y Nutrición de la BSG), mencionaron dicho medicamento en las secciones de discusión de las respectivas publicaciones. Así, los elaboradores de la GPC de la AGA mencionan que el uso de secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo: colestiramina) como terapia empírica en pacientes con diarrea crónica puede darse en tres circunstancias: como tratamiento inicial; cuando no se ha logrado confirmar el diagnóstico con otras pruebas; cuando se ha determinado el diagnóstico pero hay un tratamiento específico disponible, o el tratamiento específico existente no ha logrado mejorar la condición. Con respecto a esto, los autores de la guía resaltan que el tratamiento empírico con secuestradores de ácidos biliares representan la forma más económica de diagnosticar diarrea crónica por MAB. De manera similar, en la GPC del Comité de Intestino corto y Nutrición de la BSG, lo autores mencionan un potencial beneficio del uso de colestiramina en el manejo de la diarrea causada por ácidos biliares, en el marco del síndrome de intestino corto por resección de $\geq 100\text{cm}$ de íleon terminal. Esta afirmación se basó en un estudio sobre el rol de colestiramina en la patogénesis de diarrea y esteatorrea en pacientes con resección del íleon, y de la respuesta a dicho fármaco en estos pacientes (14). Lamentablemente dicho estudio no se encuentra disponible en las bases de datos por lo que no es posible conocer los detalles sobre el tipo de estudio o las características específicas de la población empleada.

En conjunto, las GPC brindan escasa información sobre el uso de colestiramina en el manejo de diarrea crónica ya que, si bien mencionan sus potenciales beneficios como herramienta diagnóstica y/o como tratamiento, solo 2 guías emiten recomendaciones al respecto, y las referencias que respaldan sus afirmaciones son de baja calidad. Esto guarda relación con la escases de estudios con diseños rigurosos que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina como tratamiento de diarrea crónica.

Se identificó también una revisión sistemática de Wilcox C. et al que incluyó artículos que evaluaron la respuesta clínica al uso de colestiramina en pacientes con MAB. Dada la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados relacionados al uso de colestiramina, la revisión sistemática incluyó únicamente estudios de tipo series de casos tanto prospectivas como retrospectivas. Así, la revisión sistemática incluyó un total de 801 pacientes con MAB. De estos, el 70% (559) presentó respuesta favorable y sostenida al tratamiento con colestiramina. El 30% (242) restante no obtuvo respuesta y debieron discontinuar el tratamiento. De estos, 132 no presentaron efecto alguno al tratamiento con colestiramina, 86 no lo toleraron por su baja palatabilidad o por eventos adversos, y 7 fueron perdidas al seguimiento. Aunque dentro de esta revisión por Wilcox et al la respuesta al tratamiento se midió de manera relativamente heterogénea entre los



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

estudios, la mayoría de los métodos de medición estuvieron relacionados a la frecuencia o volumen de deposiciones, y por lo tanto se encontraron dentro de los estándares de evaluación de diarrea crónica.

Los resultados de la revisión sistemática sugieren un efecto positivo del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica. A pesar de que se trata de estudios observacionales, en ausencia de grupo de comparación y control de potenciales confusores, la alta tasa de respuesta observada (rango entre estudios: 63-100%) sugiere que los resultados reflejan un verdadero beneficio del uso de colestiramina en el manejo de los episodios de diarrea crónica asociada a MAB. Estos resultados sirven de evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, ya que la población de la pregunta PICO de interés es población pediátrica, mientras que los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron todos en población adulta. Si bien la aplicabilidad de los resultados podría verse limitada por estas diferencias, existe plausibilidad biológica que sugiere que el uso de colestiramina tendría un efecto similar en todos los grupos etarios, ya que la fisiopatología y el cuadro clínico son los mismos en la población general.

En cuanto a los eventos adversos asociados al uso de colestiramina, la revisión sistemática de Wilcox et al reporta que los eventos más frecuentes fueron dolor e hinchazón abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, flatulencia, borborigmos, distensión abdominal, estreñimiento, e incremento de la severidad de la diarrea. Sin embargo, no mencionó en qué proporción se dieron estos eventos adversos.

Se encontró información adicional relacionada a la seguridad del uso de colestiramina en la Red de información toxicológica del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés). Aquí, en línea con lo observado en el estudio por Wilcox et al, se reporta que los eventos adversos más comunes en pacientes tratados con colestiramina involucran en tracto gastrointestinal. Así, el evento adverso más común en estos pacientes es la constipación, la cual ocurre en alrededor del 20% de los pacientes. Otros eventos adversos reportados con menor frecuencia son dolor y distensión abdominal, flatulencia, hinchazón, dispepsia, diarrea y vómitos, anorexia, cólicos biliares e indigestión. Además se han observado casos de acidosis hiperclorémica y un incremento en la excreción urinaria de calcio, ocasionadas por la liberación de cloro de las resinas de colestiramina, sobretudo en niños o pacientes pequeños. Finalmente, se han presentado efectos dermatológicos que incluyen erupciones e irritación en la piel, lengua y zona perianal. Estos eventos adversos se refieren a la población general; sin embargo, hacen falta estudios de la seguridad de colestiramina en la población pediátrica específicamente.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

Frente a la escasa información de estudios controlados con respecto a la seguridad de uso de colestiramina en pacientes pediátricos con diarrea crónica, se recurre a la opinión de los expertos pediatras, el Dr. Marco Antonio Morales y la Dra. Ana Muñoz del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y la Dra. Patricia Aibar del Hospital III de Angamos. Así los especialistas señalan que el uso de colestiramina se encuentra asociado a eventos adversos leves y manejables, principalmente la constipación y la distensión abdominal, los cuales podrían ser manejados a través de ajustes en la dosificación del medicamento y un monitoreo continuo.

Un único estudio sobre el uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica por ácidos biliares ha sido publicado luego de la revisión sistemática del 2014 por Wilcox et al. Lamentablemente el artículo en versión completa no se encuentra disponible, por lo que tomamos únicamente la información reportada en el resumen del estudio. Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes con diarrea crónica acuosa que tuvo como objetivo evaluar la respuesta a largo plazo del uso de colestiramina en dos sub-grupos pacientes: colecistectomizados y no-colecistectomizados. Se evaluaron datos clínicos, y respuesta inicial y mantenida al tratamiento con colestiramina. Se encontró que la respuesta inicial al tratamiento con colestiramina fue de alrededor de 75%, y similar entre los grupos evaluados (79% en el grupo de pacientes no-colecistectomizados vs 69% en el grupo que colecistectomizados, $p=0.3$). Además, la respuesta a largo plazo se dio en 51% (IC95%: 37-65%) de los pacientes no-colecistectomizados, y de manera similar en 54% (IC95%: 38-69.5%) de los pacientes colecistectomizados.

Los resultados reportados en el resumen del artículo por Ysamat Marfa M et al. sugieren que alrededor de la mitad de los pacientes tratados con colestiramina presentan una respuesta inicial y sostenida. Lamentablemente, al no contar con la publicación en su versión completa no es posible llevar a cabo una evaluación exhaustiva de la metodología empleada ni los resultados reportados. Sin embargo, es posible mencionar algunas características generales y sus implicancias. Así, cabe notar que la naturaleza retrospectiva del estudio no ha permitido el control de la intervención con colestiramina. En línea con esto, no se ha llevado a cabo la formación de grupos comparables a través de la aleatorización, que permita contar con un grupo control y un grupo exposición con características similares y controlar por factores confusores que puedan influir en los resultados. De esta manera, no es posible atribuir la respuesta observada únicamente al uso del medicamento en cuestión. A pesar de estas limitaciones, es posible rescatar que un gran número de pacientes presentó respuesta a colestiramina, sugiriendo que aun en presencia de sesgo, es posible que exista una respuesta favorable del uso de colestiramina en una proporción considerable de individuos.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Así, aunque el sustento científico es de baja calidad y no es posible afirmar con total certeza acerca de la eficacia y seguridad del uso de colestiramina, la evidencia recogida, en conjunto, sugiere un potencial beneficio del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica en la población pediátrica con MAB. Adicionalmente, la observación en algunos estudios de un efecto positivo de colestiramina en el control de la diarrea crónica causada por ácidos biliares encuentra sustento en la plausibilidad biológica, ya que se trata de una resina secuestradora de ácidos biliares por lo que su ingesta disminuye la concentración de los ácidos en el colon y previene sus efectos sobre la regulación hídrica y la ocurrencia de diarrea (20). En línea con esto, un grupo de expertos mexicanos recomienda el uso de colestiramina en pacientes pediátricos con diarrea crónica secundaria a síndrome de intestino corto (24).

Dado que se tiene muy escasa evidencia científica acerca de la efectividad y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica por MAB, se recurre a la opinión de los expertos pediatras. Así, los especialistas, la Dra. Ana Muñoz Urribarri, el Dr. Marco Antonio Morales y la Dra. Patricia Aibar proponen su uso en la población pediátrica, principalmente por la ausencia de alternativas terapéuticas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, y por el gran impacto de la diarrea crónica sobre la calidad de vida y sobrevivencia de los pacientes pediátricos que la padecen. Así, los especialistas recalcaron que, de no recibir el medicamento, las pérdidas de nutrientes y de electrolitos ocasionadas por la diarrea crónica dificultan el destete de la nutrición parenteral y no permiten la adaptación de las porciones funcionales del intestino, impactando sobre el estado nutricional del paciente. De esta manera, el uso de colestiramina ayuda, en el corto plazo, a evitar trastornos electrolíticos y deshidratación, y en el largo plazo permitiría disminuir el tiempo de destete de la nutrición parenteral y mejorar el estado nutricional del paciente. Asimismo, el uso de colestiramina disminuiría el riesgo de morbilidades secundarias al cuadro de fondo, y por lo tanto de mortalidad. En relación a la seguridad del uso de colestiramina, los expertos pediatras señalan que los potenciales beneficios del tratamiento con dicho fármaco superarían el riesgo de eventos adversos, y que los eventos adversos asociados al uso de colestiramina son leves y pudiendo ser manejados a través de la correcta dosificación del fármaco y el monitoreo continuo del paciente. Es decir, según el criterio de expertos el tratamiento con colestiramina constituye una alternativa segura y potencialmente eficaz en pacientes pediátricos con diarrea crónica.

Adicionalmente, se trata de un fármaco de bajo costo, requiriendo un presupuesto mensual de S/. 300. Asimismo, la proyección de casos anuales de diarrea crónica por MAB es de 10 niños en promedio.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha (octubre 2016) no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en pacientes pediátricos o adultos con diarrea crónica ocasionada por la malabsorción de ácidos biliares. Los resultados reportados en el presente dictamen preliminar corresponden a cuatro GPC, una revisión sistemática basada en estudios observacionales y el resumen de un estudio retrospectivo que evalúa la respuesta al tratamiento con colestiramina en pacientes adultos con diarrea crónica acuosa.
- Las GPC evaluadas brindan escasa información sobre el uso de colestiramina en el manejo de diarrea crónica en la población general ya que, si bien mencionan sus potenciales beneficios como herramienta diagnóstica y/o como tratamiento, solo 2 guías emiten recomendaciones al respecto, y las referencias que respaldan sus afirmaciones son de baja calidad. Esto guarda relación con la escases de estudios con diseños rigurosos que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina como tratamiento de diarrea crónica.
- Adicionalmente se identificó una revisión sistemática y el resumen de un artículo reciente sobre la respuesta al uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica asociada a malabsorción de ácidos biliares. Dichos estudios fueron consistentes en cuanto a una respuesta de alrededor del 70% en los pacientes con diarrea crónica. Sin embargo, los resultados deben ser interpretados en el marco de las limitaciones de los estudios, ya que tanto los estudios incluidos en la revisión sistemática como el artículo reciente corresponden a diseños observacionales, en ausencia de grupos de comparación y control de potenciales confusores. Con respecto a esto, es posible rescatar que, a pesar de las limitaciones y potenciales sesgos, los estudios presentan altas tasas de respuesta que sugieren un beneficio real del uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica por ácidos biliares.
- Además, existe plausibilidad biológica que apoya la hipótesis de un efecto positivo del uso de colestiramina, ya que se trata de una resina secuestradora de ácidos biliares por lo que su consumo disminuye la concentración de los



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRONICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

ácidos en el colon y previene sus efectos sobre la regulación hídrica y la ocurrencia de diarrea.

- Frente a la escasa información de estudios controlados con respecto a la seguridad de uso de colestiramina en pacientes pediátricos con diarrea crónica, se recurre a la opinión de los expertos pediatras, el Dr. Marco Antonio Morales (nutrición pediátrica) y la Dra. Ana Muñoz (gastroenterología pediátra) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y la Dra. Patricia Aibar del (pediatra) Hospital III de Angamos. Así los especialistas señalan que el uso de colestiramina se encuentra asociado a eventos adversos leves y manejables, principalmente la constipación y la distensión abdominal los cuales pueden ser manejados a través de ajustes en la dosificación del medicamento y un monitoreo continuo.
- Así, aunque el sustento científico es de baja calidad y no es posible afirmar con total certeza acerca de la eficacia de colestiramina, la evidencia recogida, en conjunto, sugiere un potencial beneficio del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica en la población pediátrica con malabsorción de ácidos biliares. Además, los expertos pediatras expresaron, basado en su experiencia, que la colestiramina es de beneficio y representa una alternativa de tratamiento segura y potencialmente eficaz para estos pacientes cuya calidad de vida y sobrevivencia global son de pobre pronóstico.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de colestiramina como alternativa de tratamiento en pacientes con diarrea crónica por ácidos biliares, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se debe enviar un informe al Comité Farmacoterapéutico al término de la administración del tratamiento y semestral (Anexo 07), adjuntando la siguiente información clínica:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Evaluación de mejoría de síntomas a la semana, al mes, a los tres meses, y a los seis meses de iniciado el tratamiento (incluyendo flujo fecal).
- Dosaje de hemoglobina, electrolitos séricos, bioquímica hepática, coprológico funcional, glucosa sérica, y lípidos séricos, a la semana, al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento
- Evaluación nutricional mensual desde el inicio el tratamiento (curva de crecimiento - peso/talla y talla/edad)
- Evaluación de absorción de ácidos biliares (curva de peso y cese de diarrea)



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(10):751–90.
2. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007 Feb;10(1):28–33.
3. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2013 Nov;27(11):653–9.
4. Pattni S, Walters JRF. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br Med Bull*. 2009;92:79–93.
5. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Ford AC. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2012 Nov;24(11):983–e538.
6. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*. 2015 May 23;9(3):332–9.
7. Goulet O, Ruummele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S16–28.
8. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med*. 2013 Apr;8(3):205–10.
9. Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol*. 2013 Jan;58(1):155–68.
10. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung K-A, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*. 2015 Jan;64(1):84–92.
11. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1461–3.
12. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut*. 2003 Jul;52 Suppl 5:v1–15.
13. Nightingale J, Woodward JM, Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006 Aug;55 Suppl 4:iv1–12.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRÓNICA
CON MALABSORCIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

14. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology*. 1972 May;62(5):918–34.
15. Remes Troche JM, Sagols Méndez GA, Trujeque Franco MA. [Diagnosis and treatment guideline of chronic diarrhea. Management of the patient with chronic diarrhea and special situations]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(2):231–6.
16. Holbrook I, British society of Gastroenterology. The British Society of Gastroenterology guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Ann Clin Biochem*. 2005 May;42(Pt 3):170–4.
17. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1464–86.
18. Eusufzai S. Bile acid malabsorption: mechanisms and treatment. *Dig Dis Basel Switz*. 1995 Oct;13(5):312–21.
19. Stroehlein JR. Treatment of Clostridium difficile Infection. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Jun;7(3):235–9.
20. Remes-Troche JM, Ozturk R, Philips C, Stessman M, Rao SSC. Cholestyramine—a useful adjunct for the treatment of patients with fecal incontinence. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Feb;23(2):189–94.
21. Stubert J, Gerber B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016 Feb;76(2):170–5.
22. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(9):923–39.
23. Ysamat Marfa M, Gonzales Gonzales J, Ruiz Campos L, Arau Lopez de Sagredo B. Malabsorción de ácidos biliares y respuesta a la colestiramina en pacientes con diarrea crónica acuosa con o sin colecistectomía. *Comun Orales*. 2015 Jun;
24. Valdovinos D, Cadena J, Montijo E, Zárate F, Cazares M, Toro E, et al. [Short bowel syndrome in children: a diagnosis and management update]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012 Sep;77(3):130–40.



[Handwritten signature]



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir colestiramina, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Diarrea crónica* con malabsorción de ácidos biliares secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> - SIC (anatómico o funcional) - Enteropatías no infecciosas, específicamente enfermedad inflamatoria intestinal y alergias alimentarias <p><i>*diarrea continua por más de 30 días o diarrea recurrente</i></p>
Grupo etario	Menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	9 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	El médico solicitante* debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea por un periodo mayor a 30 días. - Malabsorción de ácidos biliares evaluada mediante coprológico funcional. - Cuadro clínico de SIC o enteropatía inflamatoria o alergia alimentaria.
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	- Coprológico funcional que muestre esteatorrea o presencia de sustancias reductoras, o GAP osmolar fecal o Sudan III - Electrolitos séricos - Glucosa sérica - Lípidos séricos



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°076 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA CRONICA
CON MALABSORCIÓN DE ACIDOS BILIARES

	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación nutricional - Dosaje de hemoglobina - Bioquímica hepática
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de mejoría de síntomas a la semana, al mes, a los tres meses, y a los seis meses de iniciado el tratamiento (incluyendo flujo fecal). - Dosaje de hemoglobina, electrolitos séricos, bioquímica hepática, coprológico funcional, glucosa sérica, y lípidos séricos, a la semana, al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento - Evaluación nutricional mensual desde el inicio el tratamiento (curva de crecimiento - peso/talla y talla/edad) - Evaluación de absorción de ácidos biliares (curva de peso y cese de diarrea)

* El médico solicitante debe pertenecer a la Unidad de Gastropediatria o una unidad similar, de los establecimientos de salud nivel IV con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

