



**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. ° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE COLESTIRAMINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PRURITO SEVERO SECUNDARIO A COLESTASIS CRÓNICA Y REFRACTARIOS A ANTIHIISTAMÍNICOS, ESTIMULANTES DE ENZIMAS HEPÁTICAS Y TRATAMIENTO TÓPICO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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**

*Enero, 2018*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-
5. Ana Beatriz Muñoz Urribarri – Médica Gastroenteróloga Pediatra – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

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

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## **CITACIÓN**

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica y refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CBP	Cirrosis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECA	Ensayo Controlado aleatorizado
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HAQ	Health Assessment Questionnaire
MA	Metaanálisis
MD	Diferencia de medias
NRS	Numerical Rating Scale
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
PC	Prurito colestásico
PU	Prurito urémico
RS	Revisión Sistemática
SMD	Diferencia de media estandarizada
VAS	Visual Analogue Score

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
A. ANTECEDENTES .....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	10
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	16
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
II. REVISIONES SISTEMÁTICAS .....	17
III. ESTUDIOS PRIMARIOS .....	20
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>27</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>29</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>30</b>
<b>IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO.....</b>	<b>32</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Las enfermedades hepatobiliares pueden causar un tipo de prurito sistémico, denominado prurito colestásico. La colestasis significa que existe una interrupción en cualquier fase desde la síntesis hasta la distribución de la bilis, y puede deberse a cualquier patología entre el hepatocito y la ampolla de Vater. La intensidad del prurito puede variar según la enfermedad y en el mismo paciente y su prevalencia es mayor en las colangitis intrahepáticas (80 %) como la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Cuando sea posible, el manejo del prurito por colestasis extrahepática será la eliminación de la interrupción por medio de una intervención; en caso contrario, la práctica habitual es el uso de fármacos con escasa evidencia.
- El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico.
- Solo se identificó una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo del prurito colestásico (*European Association for the Study of the Liver - EASL 2009*) en el que se recomienda como tratamiento de primera línea a la colestiramina. Sin embargo, la evidencia en que se apoya tal recomendación es de baja calidad. El estudio Datta 1966 incluyó a 27 pacientes con colestasis intrahepática y describe narrativamente que los pacientes consiguieron “alivio completo” o “alivio parcial” del prurito con el uso de colestiramina. Pero, este estudio de serie de casos no aporta con información de calidad, por ejemplo, se desconoce si los datos fueron recolectados de manera prospectiva o retrospectiva, no utilizaron una escala válida para medir el prurito, en su lugar, utilizaron desenlaces categóricos sin ninguna definición de “alivio completo” o “alivio parcial” del prurito, se describió pobremente la gravedad e intensidad del prurito y se desconocían los tratamientos anteriores.
- Posteriormente, se publicaron dos ECA que examinaron la actividad antiprurítica de colestiramina y mostraron algunos efectos de beneficio. Sin embargo, los estudios padecen de serias limitaciones metodológicas que disminuyen de manera importante la confianza en sus resultados. Así, el ECA de Duncan et al., 1984 incluyó a ocho pacientes con colestasis intrahepática, ciego simple, sin periodo de washout, se usó una escala categórica y se desconoce la magnitud del cambio en la intensidad del prurito, que permita ser traducido en un beneficio clínico significativo desde la perspectiva del paciente. El estudio de Di Padova 1984 (diez pacientes, la mayoría con colestasis extrahepática) no describió la escala con la que midió el prurito y el método de ocultamiento de la aleatorización era incierta. Ambas revisiones sistemáticas (RS) identificadas decidieron no agregar los

resultados de estos dos ECA en un metaanálisis, debido a su heterogeneidad o limitaciones metodológicas y solo los describieron cualitativamente.

- No obstante, considerando toda la evidencia respecto al uso de colestiramina para el tratamiento del prurito colestásico (PC), se puede concluir que este medicamento no ha sido adecuadamente estudiado para determinar de manera contundente que sea diferente al placebo en esta población. Los estudios padecen de limitaciones metodológicas, el tamaño de muestra era demasiado pequeña y debido a su heterogeneidad en su diseño, sus resultados no pudieron ser agregados en un estimado único. Pero, así como debido a estas limitantes no se puede tener confianza de sus resultados de eficacia, tampoco se puede afirmar de manera contundente que colestiramina sea igual al placebo. En la ausencia de evidencia substancial a favor o en contra del uso de colestiramina para niños que sufren de prurito por colestasis intrahepáticas crónica, creemos que no podemos concluir que sea diferente al placebo.
- Por otro lado, la población de interés de esta evaluación incluye a niños que padecen de PC crónica, debido a enfermedades hepáticas graves y de rara ocurrencia, y que persisten con prurito a pesar del tratamiento con varios agentes incluidos en las recomendaciones generales del manejo de estas hepatopatías. La población de interés, ha usado la mayoría de los agentes recomendados en las guías EASL para el manejo general del prurito colestásico, excepto la colestiramina, la cual está recomendada en primera línea. Considerando que el prurito es un síntoma agonizante que puede reducir dramáticamente la calidad de vida de los niños, causando privación del sueño, estado de ánimo depresivo e incluso ideas suicidas en los pacientes más afectados; es importante considerar el uso de un agente con potencial beneficio.
- La tolerabilidad de colestiramina en pacientes con PC es comparable a la observada en otra indicación. En un estudio de Tonstad et al., 1996, que tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de colestiramina (8 g/día) en el tratamiento de niños con hipercolesterolemia familiar, se observó que la mayoría de los abandonos se debió al sabor desagradable de colestiramina. Después del sabor desagradable, los eventos adversos que motivaron a los pacientes a abandonar el uso de colestiramina fueron de naturaleza gastrointestinal, como vómitos, deposiciones sueltas, diarreas y dolor abdominal. El sabor desagradable de la colestiramina fue una limitante constante de la tolerabilidad de colestiramina en todos los estudios.
- Aunque la evidencia no permite tener confianza en los resultados presentados, tampoco permite determinar de manera contundente que el uso de colestiramina sea igual al de placebo. La población de interés de esta evaluación incluye a niños

con enfermedades graves y que no han conseguido alivio del prurito, el cual puede disminuir considerablemente su calidad de vida, a pesar de múltiples tratamientos y para quienes ya no existe un tratamiento adicional disponible. Así, aunque existe alguna evidencia que sugiere que el uso de colestiramina ofrece algún beneficio en el alivio del prurito colestásico, esta evidencia es de baja calidad. Además, se tienen datos de un perfil de seguridad aceptable, además de ser un medicamento de costo asequible. Por lo tanto, el balance global de riesgo-beneficio y de costo-oportunidad de este medicamento en la población de interés puede considerarse de alguna manera favorable dada la circunstancia de no tener otras alternativas disponibles para el tratamiento de una patología que es seria y en una población vulnerable.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de colestiramina en pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del uso de la colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica y refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri, médica especialista en gastroenterología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Red Prestacional Rebagliati, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico colestiramina no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

#### Red Prestacional Rebagliati:

<b>P</b>	Niños con colestasis crónica y prurito incapacitante que no mejora con medicación habitual
<b>I</b>	Colestiramina
<b>C</b>	No existe
<b>O</b>	Mejoría del prurito Diferimiento de la necesidad de derivación biliar o trasplante por esta sintomatología

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con la Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

<b>P</b>	Paciente pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico.
<b>I</b>	Colestiramina
<b>C</b>	Placebo

<b>O</b>	Prurito Calidad de vida Eventos adversos Hipercolesterolemia
----------	---

## **B. ASPECTOS GENERALES**

Las enfermedades hepatobiliares pueden causar un tipo de prurito sistémico, denominado prurito colestásico. La colestasis significa que existe una interrupción en cualquier fase desde la síntesis hasta la distribución de la bilis, y puede deberse a cualquier patología entre el hepatocito y la ampolla de Vater (Metz 2010 y Wang 2010). La colestasis hepáticas se puede clasificar en colestasis intrahepáticas y extrahepáticas en función de donde ocurra la obstrucción. Las colestasis intrahepáticas incluyen a las siguientes enfermedades: cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colestasis gravídica (CG), las hepatopatías crónicas (virales u otras), o la hepatitis alcohólica o la producida por toxicidad farmacológica (Bergasa 2008). La colestasis extra hepática ocurre por estenosis u obstrucciones de la vía biliar.

La incidencia y la intensidad del prurito son muy variables entre las diferentes etiologías, así como entre los diferentes pacientes dentro de una misma enfermedad. Por ejemplo, se estima que la prevalencia del prurito es del 5 % en la enfermedad hepatobiliar y en la hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C, mientras que es del 80 % en la CBP (Jeffrey 1990).

Se desconoce la patogénesis del prurito colestásico, aunque se han propuesto como posibles causantes la acumulación de sustancias derivadas de la obstrucción de la bilis en el plasma y tejidos. Estas sustancias incluyen a las sales biliares, opioides endógenos, histamina, serotonina y esteroides; sin embargo, sus respectivos roles en la producción del prurito permanecen inciertos o controvertidos (Beuers 2006). De todas las sustancias mencionadas, ninguna de ellas ha mostrado una correlación entre las concentraciones en suero o tejidos y la gravedad del prurito y no se ha podido establecer alguna asociación causal (Kremer 2011). Parece que estas sustancias no tendrían un rol directo en el prurito, aunque algunas moléculas podrían modular la señal neurológica en la cascada que conduce al deseo de rascarse.

El prurito es un síntoma difícil de ser evaluado, debido tanto a la dificultad de los pacientes para describirlo y como a la falta de escalas de medición extensamente validadas. Una de las más usadas es la escala visual analógica (VAS, por sus siglas en inglés *Visual Analogue Score*) que determina la intensidad del prurito en una escala habitualmente de 0 a 10 puntos, donde 10 corresponde al peor prurito imaginable (Jones 1990). Aunque su uso no es uniforme, lo cual impide agregar la información respecto a la eficacia de las intervenciones, la escala VAS es usada con más frecuencia en los ensayos clínicos.

El manejo del prurito colestásico incluye el tratamiento de la patología hepática primaria. Así, para los pacientes que presentan prurito asociado a colestasis secundaria a obstrucción biliar, se debe buscar siempre que sea posible la resolución de esta mediante medidas intervencionistas como la cirugía o la colangio-pancreatografía retrograda endoscópica. En caso de que esto no sea posible o corresponda a una obstrucción intrahepática, el manejo farmacológico empleado es empírico principalmente, con pocos estudios aleatorizados o de baja calidad metodológica. Las recomendaciones se basan principalmente en consensos y comprenden el uso escalonado y progresivo de los siguientes agentes: resinas de intercambio aniónico, estimuladores de enzimas metabolizadoras del complejo del citocromo P 450, antagonistas opiáceos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de la colestiramina, en pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS**

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico cuyo mecanismo de acción se basa en la fijación de las sales biliares en la luz intestinal, impidiendo su reabsorción. Su uso para aliviar el prurito en enfermedades colestásicas se ha reportado desde hace varias décadas atrás (Datta 1966; Sharp 1967).

La dosis recomendada para uso pediátrico es de medio sobre (2 g de colestiramina) entre 2 y 4 veces al día (equivalente a 4 – 8 g de colestiramina al día), si bien es preferible administrar la dosis total diaria en solo dos tomas, antes del desayuno y de la cena. Asimismo, se recomienda separar la toma de la colestiramina unas dos horas de la administración de otros fármacos por su posible interferencia en la absorción de estos (Agencia española del medicamento 2013).

Según la página internet de la agencia de Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*), el uso de colestiramina para el prurito está aprobada desde 1996, aunque no se cuenta con información que describa los estudios que sustentan este uso, los efectos adversos y balance de riesgo beneficio (FDA). No se encontró ninguna información respecto a colestiramina en la página de internet de la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*).

En la página del registro de productos farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú (DIGEMID), consta que el registro sanitario de colestiramina venció en el 2013, pero se incluye la siguiente información: “*La vigencia del*

*registro sanitario de este producto, se tendrá por prorrogada hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria” (DIGEMID).*

Considerando el precio de S/ 11.00 por cada sobre de 4 g y el requerimiento de uno o dos sobres al día, el costo del tratamiento de un niño por un mes variará entre S/ 330.00 y S/ 660.00 y para el tratamiento por 6 meses entre S/ 1,980.00 y S/ 3,960.00 por paciente.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron 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).

#### **B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA**

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para 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. Términos de búsqueda:

- Colestasis: "Cholestases", "Biliary Stasis", "Bile Duct Obstruction".
- Colestiramina: "Cholestyramine Resins", "Colestyramin", "Colestyramines", "MK135", "Questran".

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección.

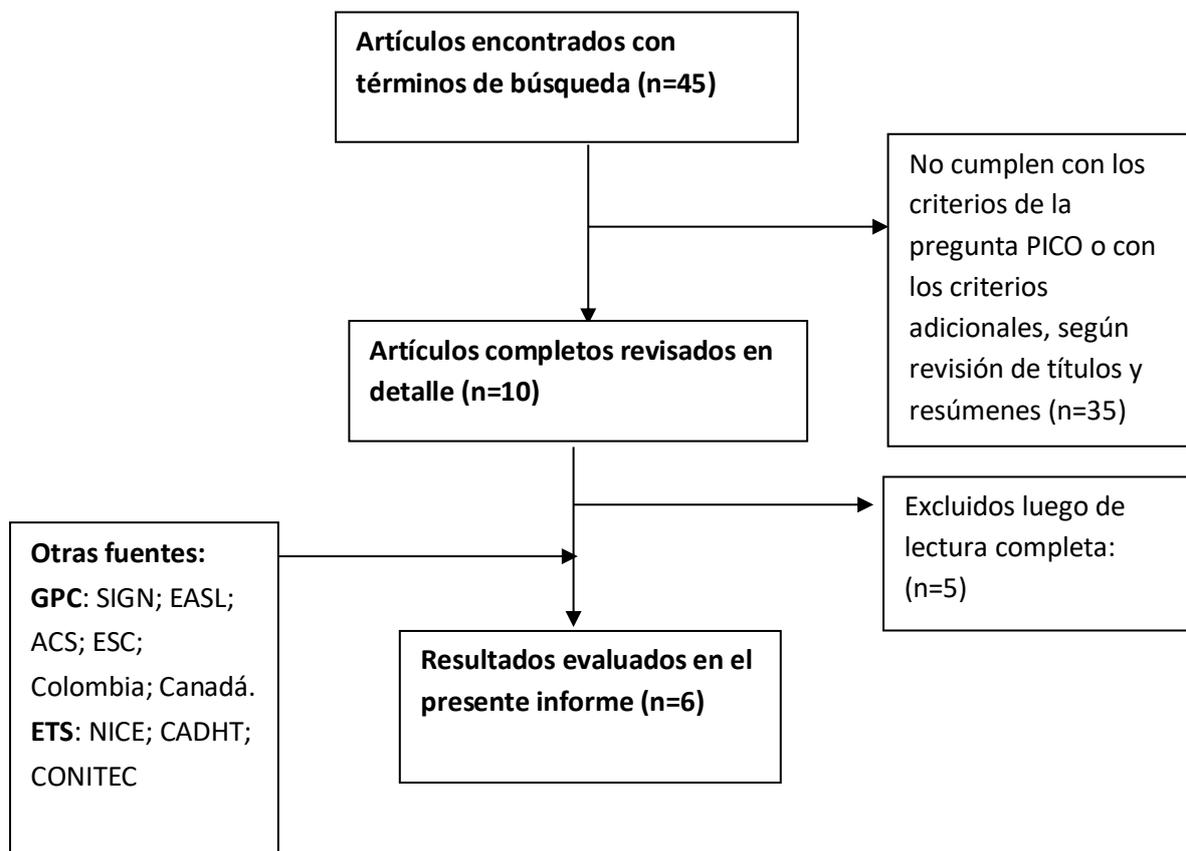
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

## **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), metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## **A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA**

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada eficacia y seguridad de colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

### **Guías de práctica clínica (GPC):**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- EASL-2009- European Association for the Study of the Liver – EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases.

### **Revisiones sistemáticas:**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Siemens – 2016 Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.
- Tandon 2007- The Efficacy and Safety of Bile Acid Binding Agents, Opioid Antagonists, or Rifampin in the Treatment of Cholestasis-Associated Pruritus.

### **Estudios primarios:**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

##### *Estudios controlados*

- Di Padova – 1984 Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids.
- Duncan et al 1984 - Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease.

##### *Estudios no controlados*

- Datta 1966 - Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis.

## **B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

#### **EASL-2009- European Association for the Study of the Liver – EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases**

Para el manejo del prurito colestásico, en este documento de 2009 y que no ha sido actualizado desde entonces, se recomiendan el uso de los siguientes medicamentos para ser usados de manera escalonada según respuesta. Así, si el medicamento previo no resulta eficaz, o el paciente es intolerante, se recomienda utilizar lo siguiente:

1. Colestiramina (II-2/B1)
2. Rifampicina (I/A1)
3. Naltrexone (I/B1), este debe ser considerado solo si hay ausencia de respuesta o intolerancia o efectos adversos con colestiramina u otras resinas y rifampicina (III/C1)
4. Sertralina (II-2/C2)

Los desarrolladores de esta guía agregaron para cada medicamento la graduación de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación que determinaron. En general, solo rifampicina y naltroxone, un antagonista opioide, contaban con un ensayo aleatorizado (I). La información respecto a rifampicina la consideraron de alta calidad (A) y la de naltroxene de calidad moderada (B), y ambas fueron recomendadas con fuerza (1).

La colestiramina fue recomendada como tratamiento de primera línea con una categoría II-2/B1, que significa que la información se basó en un estudio de cohortes (Datta 1966), la calidad de la evidencia se consideró moderada, que implicaba que futuros estudios muy probablemente tengan un importante impacto en la confianza del estimado del efecto y puede cambiar el estimado. La fuerza de la recomendación del uso de colestiramina, por este grupo, fue fuerte y estaba apoyada por desenlaces que se presumen importantes para el paciente y el costo del medicamento. Asimismo, se describió que debido a su sabor hay poca tolerancia, pero, que algunas veces puede manejarse combinándolo con jugos.

## ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

### **Tandon 2007- The Efficacy and Safety of Bile Acid Binding Agents, Opioid Antagonists, or Rifampin in the Treatment of Cholestasis-Associated Pruritus**

Esta RS tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de rifampicina, antagonistas opioides, o agentes que se unen a los ácidos biliares, en el tratamiento del prurito colestásico (PC). Se incluyeron únicamente ensayos aleatorizados con pacientes predominantemente adulta (>75 %) y con prurito relacionado con colestasis.

Se incluyeron 12 ensayos, dos evaluaron la resina colestiramina que se une a los ácidos biliares (Duncan 1984 y Di Padova 1984), cuatro evaluaron rifampicina y seis los antagonistas de opioides. Se incluyeron a 173 pacientes, la mayoría mujeres (mediana 83.3 %) con una edad promedio de 50.4 años. La inclusión de pacientes con cirrosis biliar primaria en los ensayos varió entre 0 % (un ensayo) a 100 % (cuatro ensayos) con una mediana del 78 %. Se usaron cuatro escalas para la medición subjetiva del prurito. La falla al primer tratamiento varió entre el 64 y 100 % en ocho estudios, y la gravedad y duración del prurito antes del inicio del estudio fue pobremente descrito. Los dos estudios sobre colestiramina (Duncan 1984 y Di Padova 1984) serán descritos en la sección de estudios primarios.

La rifampicina redujo significativamente el prurito comparado al placebo, aunque con alto grado de heterogeneidad (SMD  $-1.62$ , IC 95 %:  $-3.05$  a  $-0.18$ , 4 ECA, N=114 pacientes,  $I^2 = 89.5$  %). Asimismo, los resultados acumulados de los estudios con antagonistas opioides mostraron una reducción significativa del prurito (SMD  $-0.68$ , IC 95 %  $-1.19$  a  $-0.17$ , 5 ECA, N=169 pacientes).

Los resultados de los dos ensayos de colestiramina no pudieron agruparse debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos. El estudio de Duncan incluyó a ocho pacientes con colestasis intrahepática, mientras que el estudio de Di Padova incluyó a diez pacientes, de los cuales siete tenían colestasis extra hepática. Cuando se consideraron de manera individual, se observó una reducción significativa en el prurito en ambos ensayos.

La interpretación del estudio de Duncan et al., estuvo limitado por ser ciego simple, pequeña muestra (ocho pacientes) y no mencionar la inclusión de un periodo de washout entre la administración de los cuatro medicamentos.

En el estudio de Di Padova, debido a que la mayoría de los pacientes tenían colestasis extrahepática, la aplicabilidad clínica de sus resultados es cuestionable.

Los dos estudios de colestiramina eran demasiado heterogéneos que los autores decidieron no agruparlos en un metaanálisis. Aunque colestiramina (P=0.35) y rifampicina

( $P=0.96$ ) no estaban asociados a efectos adversos mayores comparados con placebo, antagonistas opioides.

### **Siemens – 2016 Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016**

Esta RS tuvo como objetivo evaluar los efectos de diferentes tratamientos farmacológicos para prevenir o tratar el prurito en el cuidado paliativo de pacientes adultos. La definición de paciente con cuidados paliativos incluía a personas que recibían atención paliativa o que sufrían una condición médica progresiva e incurable.

Los estudios elegibles debían incluir pacientes adultos descritos como pacientes con cuidado paliativo o que sufrieran una enfermedad avanzada incurable, maligna o no maligna, como el cáncer avanzado, HIV/SIDA, falla renal, falla hepática, entre otros. Cuando no existía información de los estadios de la enfermedad, se consideraron los siguientes cuatro grupos como pacientes con necesidad de cuidado paliativo:

1. Prurito urémico (PU), asociado con enfermedad renal crónica o insuficiencia renal de ultimo estadio en necesidad de hemodiálisis.
2. Prurito colestásico (PU), agrupa a los pacientes con colestasis biliar primaria (CBP) o colestasis esclerosante primaria (CEP) o con enfermedad hepática en ultimo estadio. Si los estudios incluyeron a pacientes con tipos diferentes de PC, los autores de la RS incluyeron solo los estudios con más del 75 % de pacientes con colestasis biliar primaria, colestasis esclerosante primaria o enfermedad hepática avanzada.
3. Prurito asociado al HIV.
4. Prurito asociado a malignidades (cáncer en estadios avanzados).

Se excluyeron a estudios que hubieran incluido a pacientes con prurito asociado a colestasis aguda o crónica, enfermedades dermatológicas agudas o crónicas o intervenciones médicas o quirúrgicas agudas.

El desenlace primario fue la medición del prurito mediante el uso de escalas unidimensionales (e.g. escala visual análoga (VAS), escalas numéricas (NRS, por sus siglas en inglés *Numerical Rating Scale*), escalas categóricas), o prurito reportado por el paciente de acuerdo a puntuaciones no validadas (e.g. 1 a 3, o 1 a 4), los cuales fueron sustituidos por estimaciones hechas por personal de enfermería si la autoevaluación no era posible. Los desenlaces secundarios fueron: calidad de vida, satisfacción del paciente, depresión y eventos adversos.

Debido a que no existe un *gold standard* respecto al tratamiento o mejora del prurito, los de Cochrane consideraron una reducción de los síntomas del prurito del 30 % como moderado y del 50 % como substancial, asumiendo que no había otras especificaciones

en los estudios. Esto es consistente con las recomendaciones introducidas en IMMPACT (Turk 2008).

### **Análisis**

Cada medicamento se analizó de manera individual con su respectivo control. Los desenlaces se presentaron en su mayoría como variables continuas, como la diferencia media (MD) del puntaje del prurito, entre el tratamiento y el placebo; o como la diferencia media estandarizada (SMD). Se catalogaron los siguientes valores de la diferencia de medias (MD o SMD); 0.2=efecto pequeño, 0.5=efecto moderado, 0.8=efecto grande (Cohen 1988).

### **Resultados**

En esta RS se incluyeron 50 estudios, que evaluaron 39 intervenciones en 1916 pacientes. La gran mayoría de los estudios (48 estudios, 96 %) tenían alto riesgo de sesgos, principalmente por el pequeño tamaño de muestra (<50 pacientes por tratamiento). La evaluación de la calidad de la evidencia según los criterios de GRADE, mostro que siete comparaciones eran de moderada calidad, y tres de baja calidad, para el desenlace principal del prurito, debido principalmente a imprecisión y riesgo de sesgos.

En pacientes adultos con necesidad de cuidados paliativos, el tratamiento con paroxetina, un inhibidor selectivo de serotonina, el prurito se redujo en 0.78 puntos (escala numérica análoga de 0 a 10, IC 95 % -1.19 a -0.37; un ECA, N=48 pacientes, calidad de la evidencia: moderada) comparado con placebo.

Para los pacientes con PC, la gabapentina, un anticonvulsivante, fue más efectiva que el placebo, usando la escala visual análoga (VAS): 0 a 10. Diferencia de medias (MD) -5.91, IC 95 % -6.87 a -4.96; dos ECA, N=118 pacientes, calidad de la evidencia: moderada.

En pacientes con PC, los datos favorecieron a rifampicina (VAS: 0 a 100, MD -24.64, IC 95 % -31.08 a -18.21; dos ECA, N=42, calidad de la evidencia: baja) y flumecinol (RR>1 favoreció al grupo de tratamiento; RR=1.89, IC 95 % 1.05 a 3.39; dos ECA, N=69 pacientes, calidad de la evidencia: baja) y mostró baja incidencia de eventos adversos comparado con placebo. El antagonista opioide naltrexone redujo el prurito en pacientes con PC (VAS: 0 a 10, MD -2.26, IC 95 % -3.19 a -1.33; dos ECA, N=52, calidad de la evidencia: moderada) comparado con placebo. Sin embargo, los efectos en los pacientes con PU fueron inconclusos (diferencia en porcentaje -12.30 %, IC 95 % -25.82 % a 1.22 %, un RCT, N = 32), así como también se observó mayor riesgo de sufrir al menos un evento adverso con naltroxene.

Los autores de esta RS concluyeron que las diferentes intervenciones tienden a ser efectivas para el PC y PU. Sin embargo, no existen terapias para los pacientes con enfermedades malignas. Debido a las pequeñas muestras y la calidad metodológica heterogénea de los estudios, los resultados deben ser interpretados con cautela en términos de su generalización. Para los pacientes con PC con enfermedad avanzada la

rifampicina y el flumecinol, aunque con baja calidad de evidencia, pueden ser beneficiosos. La baja calidad de evidencia se traduce en que futuros estudios muy probablemente tengan un impacto en la confianza que tenemos ahora en los estimados del efecto y probablemente cambie el estimado actual; mientras que una calidad de la evidencia moderada implica que investigaciones futuras posiblemente tengan un impacto en la confianza de los estimados de efecto y que este estimado podría cambiar.

Los resultados contradictorios en los pacientes con PC deben ser aclarados en ECA futuros en una muestra de tamaño adecuado (al menos 50 pacientes por brazo). Por lo tanto, se requieren de estudios aleatorizados bien diseñados y controlados con placebo para verificar la eficacia de muchos agentes usados como antiprurito. Idealmente estos ensayos deben incluir al menos 50 pacientes por cada brazo.

Respecto al medicamento colestiramina, se identificaron dos ECA que evaluaron el efecto de este medicamento en el PU y PC: Silverberg 1977 fue un ensayo que incluyó a 10 pacientes con PU, y el estudio de Duncan 1984 fue un ensayo crossover con ocho pacientes con PC, en el que se comparó el efecto de colestiramina con otros dos medicamentos más (terfenadina, un medicamento retirado, y clorfeniramina). Ambos estudios reportaron algunos efectos positivos para colestiramina. Sin embargo, los tamaños de las muestras limitaron el valor de los resultados. Ninguno de estos estudios evaluó otros desenlaces como satisfacción del paciente, depresión o calidad de vida. Debido a estas limitaciones, los autores de esta RS no presentaron ningún resultado acumulado en un metanálisis del estimado del efecto de colestiramina.

### iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

#### **Duncan et al 1984 - Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease**

Este estudio fue un ensayo ciego simple aleatorizado controlado, *cross-over*, que comparó la actividad antiprurítica de colestiramina (4 g dos veces al día), clorfeniramina (4 mg hasta tres veces al día) y placebo (lactosa 200 mg hasta tres veces al día) versus terfenadina (60 mg hasta tres veces al día) en ocho pacientes con PC por un periodo de dos semanas para cada medicamento. La terfenadina es un antihistamínico que fue retirado por las agencias reguladoras del medicamento, debido a que produce alteraciones del ritmo cardiaco.

Los ocho pacientes incluidos tenían prurito debido a enfermedad hepática (siete con cirrosis biliar primaria y uno con colangitis esclerosante). Ninguno de ellos tenía encefalopatía. Se aleatorizó el orden de administración de los medicamentos, diferente para cada paciente y fue ocultada al evaluador. Cada medicamento se administró por dos semanas, que estaban en botellas no etiquetadas. Los pacientes ponían en un diario la puntuación de la gravedad del prurito. Además, los pacientes podían dejar de tomar el medicamento si sufrían de algún evento adverso. El tratamiento con colestiramina se

empezó a la dosis de 4 g, el cual se iba incrementando según tolerancia a una o dos dosis diarias.

En este ensayo de corta duración se reportó algún efecto positivo de colestiramina y terfenadina. Las puntuaciones acumuladas de la sensación de prurito fueron significativamente más bajas durante el tratamiento con colestiramina y con terfenadina que con placebo ( $p < 0.05$ ) y clorfenamina. Sin embargo, debido al muy pequeño tamaño muestral el valor de sus resultados son muy limitados, asimismo no se reportó el periodo de *washout* necesario en este tipo de diseños, para disminuir el efecto de “*carryover*”, que pueden confundir el efecto del medicamento.

Respecto a los efectos adversos, se reportó que dos pacientes abandonaron el uso de colestiramina debido a diarrea y vómitos, y dos redujeron las dosis debido a diarrea. Tres pacientes redujeron la dosis de clorfenamina debido a somnolencia y cefalea; y un paciente redujo la dosis de terfenadina debido a labilidad emocional.

La calidad metodológica de este estudio fue baja, debido a tener inciertos y altos riesgos de sesgos. La escala con que midieron el prurito fue una categórica politómica, y se compararon las puntuaciones acumuladas. De esta manera no pudo observarse la magnitud de la reducción del prurito, lo cual hace más difícil saber si esa reducción fue significativa desde la perspectiva del paciente. Los autores no brindaron información respecto a la secuencia de aleatorización ni del método de su ocultamiento, ello se traduce en un riesgo incierto de sesgo de selección. Aunque los pacientes estaban cegados al medicamento que recibían, los evaluadores del desenlace no lo estaban, lo cual significa un alto riesgo de sesgo de detección. Por último, otros riesgos de sesgo derivados del pequeño tamaño muestral.

Duncan 1984 fue un ensayo de la resina colestiramina para el PC. Los resultados sugieren favorecer a colestiramina. Sin embargo, las limitantes importantes de este estudio son: muy pequeña muestra (8 participantes), la dificultad en interpretar alguna reducción del prurito como clínicamente significativo y su baja calidad metodológica. Por lo tanto, la validez de estos resultados es muy limitada.

#### **Di Padova – 1984 Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids**

No fue posible obtener el manuscrito completo de este estudio, acá se describe brevemente el estudio en base al resumen disponible. Este fue un ECA, doble ciego y controlado con placebo, en diez pacientes, que tuvo como objetivo comparar los efectos antiprurito de colestiramina microporosa (3 g tres veces al día por cuatro semanas) en el manejo de la colestasis intra y extrahepática.

Los resultados favorecieron estadísticamente a la colestiramina sobre placebo en reducir la intensidad del prurito ( $p < 0.01$ ) y en la concentración sérica de los ácidos biliares ( $p < 0.01$ ).

Debido a la no disponibilidad del manuscrito completo del estudio, no se pudo evaluar el nivel de su calidad metodológica, aunque los autores de la RS de Tandon 2007, determinaron que el método del ocultamiento de la asignación era incierto y no se describió la escala con que se evaluó el prurito.

### **Datta 1966 - Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis**

Este fue un reporte de 27 pacientes con colestasis intrahepática crónica que fueron tratados con colestiramina. Los efectos fueron comparados con un grupo de pacientes con cirrosis biliar que recibieron noretandrolona (esteroide anabólico) o no fueron tratados.

Veintiún pacientes tenían (cirrosis biliar primaria), tres pacientes (cirrosis postnecrótica) y tres pacientes (atresia biliar congénita). El tratamiento con colestiramina duró entre 6 a 32 meses en 23 pacientes. Los pacientes recibieron dosis variables de colestiramina, desde 3 g/día hasta 12 g/día.

Cuatro pacientes dejaron de recibir colestiramina después de al menos tres meses de tratamiento con dosis entre 10-12 g/día, debido a que no aliviaba el prurito. De ellos, tres pacientes recibieron subsecuentemente noretandrolona (esteroide anabólico), con el que consiguieron aliviar el prurito, aunque subieron los niveles de bilirrubina y desarrollaron hirsutismo, al cuarto paciente se le realizó un drenaje biliar continuo a través de un tubo T con el que consiguió aliviar el prurito y la ictericia.

Diecinueve pacientes obtuvieron alivio completo del prurito entre los 4 y 30 días de tratamiento y cuatro pacientes consiguieron alivio parcial después de 6 a 24 meses de tratamiento.

Los eventos adversos reportados fueron de naturaleza gastrointestinal en nueve pacientes de 23 (40 %). Siete pacientes con diarrea, un caso de estreñimiento y uno con dolor abdominal. Cinco de 23 pacientes fallecieron.

Este estudio sufre de las limitaciones de un estudio observacional, no se menciona la relación de la recolección de los datos con el tiempo, es decir si fue retrospectivo o prospectivo. Tampoco, se describió como se evaluó el prurito, si se usó alguna escala, o si este fue auto reportado o fue determinado por los autores del estudio. Si hubo pérdidas y las causas de ellas. Todos estos aspectos limitan la confianza en los resultados presentados respecto a la acción antipruritígena de colestiramina en pacientes con colestasis intrahepática.

## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia en relación a la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas.

Para el manejo farmacológico del prurito colestásico (PC), la única GPC identificada (EASL 2009) recomienda el uso escalonado de varios agentes con diferentes mecanismos de acción y nivel de evidencia. Así, la colestiramina es el tratamiento de primera línea, seguido del rifampicina, naltrexona y sertralina. En esta guía, la recomendación del uso inicial de colestiramina se basó en un reporte de 27 casos, y aunque el panel desarrollador de esta guía catalogó a esta información como de calidad moderada, se trató de un estudio descriptivo sin grupo control y de baja calidad metodológica (Datta 1966). Se desconoce si la recolección de la información fue retrospectiva o prospectiva, no se describió el método o la escala con que se midió el prurito, no se precisó si el prurito fue auto reportado u otras personas lo evaluaron, no definieron el desenlace de “alivio del prurito completo” o “alivio parcial”, se describió pobremente la gravedad e intensidad del prurito, se desconocían los tratamientos anteriores y no puede determinarse con claridad el grado de pérdidas de pacientes.

Una primera RS (Tandon 2007) que tuvo como objetivo evaluar varios agentes en el tratamiento de pacientes adultos con PC, identificó dos ECA que evaluaron los efectos de colestiramina comparado con placebo. Pero, debido a la heterogeneidad de ambos estudios, sus resultados no fueron agregados en un metaanálisis. En esta RS los resultados agregados favorecieron el uso de rifampicina y de antagonistas opioides sobre placebo. Sin embargo, debido a la corta duración de los estudios con rifampicina, los efectos adversos asociados no fueron adecuadamente reportados. Por otro lado, los pacientes que recibieron antagonistas de opioides sufrieron de más efectos adversos, la mayoría de ellos con síntomas relacionados con el retiro de los opioides.

Una RS más reciente Cochrane 2016, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de diferentes tratamientos farmacológicos para prevenir o tratar el prurito en el cuidado paliativo de pacientes adultos concluyó que paroxetina, un inhibidor selectivo de la serotonina, puede ser útil para los pacientes en cuidados paliativos independiente de la causa del prurito, aunque la evidencia provenía de un solo estudio disponible. En general, la mayoría de los medicamentos causaban algunos pocos efectos adversos de intensidad leve. Naltroxeno mostró producir la mayoría de los efectos adversos. Para el subgrupo de pacientes con PC, con calidad moderada, la gabapentina y el antagonista opioide naltrexone fueron más efectivos que placebo en el alivio de los síntomas, aunque los efectos adversos de abstinencia fueron predominantes con naltroxeno. Con una calidad baja, resultaron eficaces para el subgrupo de pacientes con PC, la rifampicina y el flumecinol. Sin embargo, el reporte de la intensidad del prurito y el uso de tratamientos previos no fue documentado en varios de los estudios incluidos. En esta RS, solo se describieron de manera cualitativa los resultados de dos ECA que evaluaron al

medicamento colestiramina, un estudio Silverberg 1977 en pacientes con PU y el estudio Duncan 1984, en pacientes con PC. Ambos estudios reportaron algunos efectos positivos para colestiramina. Sin embargo, los tamaños de las muestras limitaron el valor de los resultados y debido a estas limitaciones, los autores de esta RS no presentaron ningún resultado acumulado en un metaanálisis del estimado del efecto de colestiramina.

Así, toda la evidencia disponible de la eficacia y seguridad de la resina colestiramina en pacientes con PC se limita a unos escasos estudios de baja calidad metodológica. Después del estudio pobremente reportado de Datta 1966, se publicaron dos ECA en 1984 (Duncan 1984 y Di Padova 1984), los cuales incluyeron una muestra reducida de pacientes y, además, tienen poco valor para la pregunta PICO de este dictamen debido a limitaciones en su desarrollo y conducción.

El estudio de Duncan 1984 incluyó a ocho pacientes con colestasis intrahepática y mediante un diseño cross-over comparó los efectos antipruríticos de colestiramina con clorfenamina y placebo usados por un corto periodo de dos semanas. Aunque los resultados favorecieron a colestiramina, los valores de sus resultados son muy limitados debido al pequeño tamaño muestral, además de otras limitaciones, como la falta de cegamiento de los investigadores y la ausencia de información respecto a la implementación de un periodo de washout, necesario en este tipo de diseños, para disminuir el efecto de “*carryover*”, que puede confundir el efecto del medicamento. Por otro lado, no se reportó la gravedad de la intensidad del prurito ni el número y respuestas con tratamientos previos.

El segundo ECA, publicado por Di Padova et al., 1984, el cual no pudo obtenerse en su versión completa, incluyó a diez pacientes, la mayoría de ellos con colestasis extrahepática, para comparar los efectos antiprurito de colestiramina microporoso con placebo. Debido a la no disponibilidad del manuscrito completo del estudio, no se pudo evaluar el nivel de su calidad metodológica, aunque los autores de la RS de Tandon 2007, determinaron que el método del ocultamiento de la asignación era incierto. En este ensayo se incluyeron pacientes con diferentes etiologías del PC, una presentación diferente de colestiramina; y se desconoce el método o la escala de medición del prurito, el manejo de los datos para la comparación con placebo y la intensidad del prurito e historia previa de respuestas fallidas, por lo que no contribuye con información importante sobre la eficacia y seguridad de colestiramina. No obstante, el pequeño tamaño muestral limita el valor de sus resultados.

El objetivo del tratamiento del prurito es mejorar el estado general del paciente y la calidad de vida. Esto solo se puede medir de manera subjetiva, ya que el prurito esta principalmente basado en la percepción subjetiva del paciente. La naturaleza subjetiva y pobre localización del prurito determinan que su medición sea problemática. Adicionalmente, el prurito tiene múltiples aspectos a considerar, como la intensidad, duración, frecuencia, distribución espacial y calidad. Aunque algunos autores sugirieron que el VAS era subjetivo y representaba un método inadecuado y no confiable para evaluar el prurito (Jones 1999), es hasta ahora la escala más usada últimamente y cuenta

con algunos estudios recientes de validación (Reich 2008). Además, es simple, exacto y se supone la escala más sensible para medir la intensidad del prurito y es probablemente el más usado en la investigación de prurito (Wallengren 2010; Weisshaar 2003). Otra ventaja de esta escala es que los resultados pueden ser agregados y obtener un estimado conjunto en un metaanálisis. Sin embargo, los estudios que examinaron los efectos de colestiramina son antiguos y usaron distintas escalas categóricas de medición de prurito. El primer estudio observacional no describió las definiciones de los desenlaces de “alivio del prurito completo” o “alivio parcial”, el ECA de Duncan usó una escala categórica y en vez de presentar los cambios finales, comparó las puntuaciones acumuladas en diez días, haciendo difícil la interpretación clínica de la magnitud de la reducción del prurito alcanzado, es decir si los cambios estadísticamente significativos presentados, representaban cambios clínicamente significativos desde la perspectiva del paciente. El segundo ECA de Di Padova no describió la escala que utilizó para medir el prurito.

No obstante, considerando toda la evidencia respecto al uso de colestiramina para el tratamiento del PC, se puede concluir que este medicamento no ha sido adecuadamente estudiado para determinar de manera contundente que sea diferente al placebo en esta población. Los ensayos realizados destinados a esclarecer los efectos observados en el estudio observacional previo, sugirieron que colestiramina puede disminuir el prurito en los pacientes con PC. Sin embargo, los estudios padecen de limitaciones metodológicas, el tamaño de muestra era demasiado pequeña y debido a su heterogeneidad en su diseño, sus resultados no pudieron ser agregados en un estimado único. Pero, así como debido a estas limitantes no se puede tener confianza de sus resultados de eficacia, tampoco se puede afirmar de manera contundente que colestiramina sea igual al placebo. Se requieren de estudios bien diseñados que incluyan una cantidad adecuada de pacientes por brazo de tratamiento, usando las escalas validadas de la medición del prurito para establecer con un nivel de confianza adecuado, los efectos de colestiramina contrastados con los de placebo. En ausencia de evidencia substancial a favor o en contra del uso de colestiramina para niños que sufren de prurito por colestasis intrahepáticas crónica, creemos que no podemos concluir que sea diferente al placebo.

Por otro lado, la población de interés de esta evaluación incluye a niños que padecen de PC crónica, debido la mayoría enfermedades hepáticas graves y de rara ocurrencia, y que persisten con prurito a pesar del tratamiento con varios agentes, incluidos en las recomendaciones generales del manejo de estas hepatopatías. Los pacientes descritos en la pregunta PICO de esta evaluación persisten con prurito severo y son refractarios al uso de antihistamínicos, estimulantes de las enzimas hepáticas y tratamiento tópico, para quienes ya no existen opciones de tratamiento disponibles en el sistema de EsSalud. Es decir, la población de interés, ha usado la mayoría de los agentes recomendados en las guías EASL para el manejo general del prurito colestásico, excepto la colestiramina, la cual está recomendada en primera línea. Considerando que el prurito es un síntoma agonizante que puede reducir dramáticamente la calidad de vida de los niños, causando privación del sueño, estado de ánimo depresivo e incluso ideas suicidas en los pacientes más afectados; es importante considerar el uso de un agente con potencial beneficio.

Colestiramina viene siendo usado en pacientes con hipercolesterolemia familiar, y los efectos adversos son consistentes con los reportados en los estudios descritos para el prurito colestásico. En un estudio de Tonstad et al., 1996, que tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de colestiramina (8 g/día) en el tratamiento de 72 niños entre 6 a 11 años y con hipercolesterolemia familiar, se observó un porcentaje ligeramente superior de abandonos con colestiramina, respecto a placebo (38.9 % versus 27.8 %). La mayoría de los abandonos se debió al sabor desagradable de colestiramina. Después del sabor desagradable, los eventos adversos que motivaron a los pacientes a abandonar el uso de colestiramina fueron vómitos (tres pacientes), cefalea (un paciente), deposiciones líquidas (un paciente que requirió hospitalización), y dolor abdominal agudo (un paciente). Al igual que los efectos adversos reportados en los estudios en pacientes con PC, en este estudio, se observaron eventos adversos relacionados con el sistema gastrointestinal, como vómitos, deposiciones sueltas, diarreas y dolor abdominal. El sabor desagradable de la colestiramina fue una limitante constante de la tolerabilidad de colestiramina en todos los estudios.

Aunque la evidencia no permite tener confianza en los resultados presentados, tampoco permite determinar de manera contundente que el uso de colestiramina sea igual al de placebo. La población de interés de esta evaluación incluye a niños con enfermedades graves y que no han conseguido alivio del prurito a pesar de múltiples tratamientos y para quienes ya no existe un tratamiento adicional disponible. Esto significa, que estos pacientes persisten con prurito severo, que puede disminuir substancialmente su calidad de vida, con afectación de estado de ánimo hasta grados más severos como la depresión. Así, aunque existe alguna evidencia que sugiere que el uso de colestiramina ofrece algún beneficio en el alivio del prurito colestásico, esta evidencia es de baja calidad. Además, se tienen datos de un perfil de seguridad aceptable, además de ser un medicamento de costo asequible. Por lo tanto, el balance global de riesgo-beneficio y de costo-oportunidad de este medicamento en la población de interés puede considerarse de alguna manera favorable dada la circunstancia de no tener otras alternativas disponibles para el tratamiento de una patología que es seria y en una población vulnerable.

## VI. CONCLUSIONES

- La colestasis que significa una obstrucción de la circulación de la bilis entre el hepatocito y la ampolla de Vater, puede producir prurito sistémico. Cuando la enfermedad se produce en los hepatocitos se denomina colestasis intrahepática y si esta se produce en las vías biliares, colestasis extrahepática. Las colestasis intrahepáticas se asocian con más frecuencia al prurito sistémico.
- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas.
- Para el manejo farmacológico del prurito colestásico (PC), la única GPC identificada (EASL 2009) recomienda el uso escalonado de varios agentes con diferentes mecanismos de acción y nivel de evidencia. En esta guía, la recomendación del uso inicial de colestiramina se basó en un reporte de 27 casos, y aunque el panel desarrollador de esta guía catalogó a esta información como calidad moderada, se trató de un estudio descriptivo sin grupo control y de baja calidad metodológica (Datta 1966).
- Una primera RS (Tandon 2007) que tuvo como objetivo evaluar varios agentes en el tratamiento de pacientes adultos con PC, identificó dos ECA que evaluaron los efectos de colestiramina comparado con placebo (Duncan 1984 y Di Padova 1984). Pero, debido a la heterogeneidad de ambos estudios (el estudio de Duncan incluyó a pacientes con colestasis intrahepática, y el estudio de Di Padova con colestasis extrahepática), sus resultados no fueron agregados en un metaanálisis y solo se describieron cualitativamente.
- Una RS más reciente Cochrane, tuvo como objetivo evaluar los efectos de diferentes tratamientos farmacológicos para prevenir o tratar el prurito en el cuidado paliativo de pacientes adultos. En esta RS, solo se describieron de manera cualitativa los resultados de dos ECA que evaluaron al medicamento colestiramina, un estudio Silverberg 1977 en pacientes con PU y el estudio Duncan 1984, en pacientes con PC. Ambos estudios reportaron algunos efectos positivos para colestiramina. Los tamaños de las muestras limitaron el valor de los resultados y debido a estas limitaciones, los autores de esta RS no presentaron ningún resultado acumulado en un metaanálisis del estimado del efecto de colestiramina.

- Toda la evidencia disponible respecto al uso de colestiramina para el tratamiento del PC, no permite determinar de manera contundente que colestiramina sea diferente al placebo en esta población. Debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, la confianza en sus resultados es baja. En ausencia de evidencia substancial a favor o en contra del uso de colestiramina para niños que sufren de prurito por colestasis intrahepáticas crónica, creemos que no podemos concluir que sea diferente al placebo.
- En la actualidad la evidencia disponible de la eficacia y seguridad de la resina colestiramina en pacientes con PC se limita a unos escasos estudios de baja calidad metodológica. Después del estudio pobremente reportado de Datta 1966, se publicaron dos ECA en 1984 (Duncan 1984 y Di Padova 1984), los cuales incluyeron una muestra reducida de pacientes y, además, tienen poco valor para la pregunta PICO de este dictamen debido a limitaciones en su desarrollo y conducción.
- La tolerabilidad de colestiramina en pacientes con PC es comparable a la observada en otra indicación. En un estudio de Tonstad et al., 1996, que tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de colestiramina (8 g/día) en el tratamiento de niños entre con hipercolesterolemia familiar, se observó que los eventos adversos que motivaron a los pacientes a abandonar el uso de colestiramina fueron principalmente su mal sabor, y luego efectos adversos de naturaleza gastrointestinal, como vómitos, deposiciones sueltas, diarreas y dolor abdominal, observados también en los estudios que incluyeron a pacientes con PC.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI aprueba el uso de colestiramina en pacientes pediátricos con prurito severo secundario a colestasis crónica refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante la farmacovigilancia activa, la nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.

## VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con colestiramina y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Este informe debe ser remitido al culminar el año de haber iniciado el uso del producto farmacéutico.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

- Evaluación del prurito usando la escala VAS (0-100 mm)
- Evaluación de la calidad de vida
- Depresión (escala de Hamilton)
- Nivel sérico de ácidos biliares
- Transaminasas séricas
- Nivel sérico de ácidos biliares
- Calcio, fosforo, magnesio, séricos
- Urea, creatinina
- Fosfatasa alcalina
- Transaminasas séricas
- Efectos adversos

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Beuers U, Gerken G, Pusch T: Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44:280–281.

Metz M, Ständer S. Chronic pruritus - pathogenesis, clinical aspects and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010;24(11):1249–60.

Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *International Journal of Dermatology* 2010;49 (1):1–11.

Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clinics in Liver Disease* 2008;12 (2):385–406.

Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):42-9.

DIGEMID. Registro sanitario de Productos Farmaceuticos. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle\\_Prod\\_Farm.asp?id=EG5890%20%20%20%20&rubro=MEDICAMENTO%20GENERICO%20%20%20%20%20%20%20%20%20&varx=](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EG5890%20%20%20%20&rubro=MEDICAMENTO%20GENERICO%20%20%20%20%20%20%20%20%20&varx=)

Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999;29(4):1003–6.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Resincolestiramina. Ficha técnica 2013. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/49340/49340\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/49340/49340_ft.pdf)

FDA. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&aplno=074557>.

Jeffrey GP, Reed WD, Shilkin KB. Primary biliary cirrhosis; Clinicopathological characteristics and outcome. *J Gastroenterol Hepatol.* 1990; 5:639–45.

Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U: Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35:89– 97.

Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966; 50:323–332.

Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 1984;289(6436):22.

Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, et al. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: Relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984; 6:773–6.

Siemens W, Xander C, Meerpohl JJ, Buroh S, Antes G, Schwarzer G, Becker G. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11.

Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:1528–36.

## IX. ANEXO N°1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir colestiramina (4 a 8 g/día) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente con diagnóstico de prurito severo secundario a colestasis intrahepática crónica
<b>Grupo etario</b>	Menores de 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	1 año
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	Paciente refractarios a antihistamínicos, estimulantes de enzimas hepáticas y tratamiento tópico.
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación del prurito usando la escala VAS (0-100 mm)</li> <li>- Duración del prurito</li> <li>- Evaluación de la calidad de vida</li> <li>- Depresión (escala de Hamilton)</li> <li>- Nivel sérico de ácidos biliares</li> <li>- Calcio, fosforo, magnesio, séricos</li> <li>- Urea, creatinina</li> <li>- Fosfatasa alcalina</li> <li>- Transaminasas séricas</li> </ul>

<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluación del prurito usando la escala VAS (0-100 mm)</li><li>- Evaluación de la calidad de vida</li><li>- Depresión (escala de Hamilton)</li><li>- Nivel sérico de ácidos biliares</li><li>- Transaminasas séricas</li><li>- Nivel sérico de ácidos biliares</li><li>- Calcio, fosforo, magnesio, séricos</li><li>- Urea, creatinina</li><li>- Fosfatasa alcalina</li><li>- Transaminasas séricas</li><li>- Efectos adversos</li></ul>
---	--