



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.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PANCREATINA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA MODERADA-SEVERA DE
DIVERSA ETIOLOGÍA**

**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

Febrero, 2020



EQUIPO REDACTOR:

1. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e) - IETSI-EsSalud.
2. Karen Estefany Neira Cruzado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.
3. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- César García Delgado - Médico Gastroenterólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de pancreatina en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CFA	Coeficiente de Absorción de Grasas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FFE	Excreción de grasa Fecal
FE-I	Prueba de elastasa-I fecal
FQ	Fibrosis Quística
FDA	Food and Drug Administration
G-I-N	The Guidelines International Network
GPC	Guía de Práctica Clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IPE	Insuficiencia Pancreática Exocrina
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health

OLE	Open Label Extension
PhEur	European Pharmacopoeia
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
TREP	Terapia de Reemplazo con Enzimas Pancreáticas
UI	Unidades Internacionales
USP	United States Pharmacopoeia

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	11
	A. ANTECEDENTES.....	11
	B. ASPECTOS GENERALES.....	13
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	15
III.	METODOLOGÍA.....	17
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	17
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	18
IV.	RESULTADOS	19
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.	20
	B. DESCRIPCION Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	22
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	22
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	33
V.	DISCUSIÓN.....	39
VI.	CONCLUSIONES.....	43
VII.	RECOMENDACIONES.....	45
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
IX.	ANEXO.....	52
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	53

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como una disminución en la secreción de enzimas pancreáticas que provoca una malabsorción de los nutrientes provenientes de la comida. Poco se conoce sobre la prevalencia de IPE en población general, sin embargo, se sabe que la IPE suele estar asociada a enfermedades pancreáticas como fibrosis quística, pancreatitis crónica, entre otras. El manejo efectivo de la IPE es necesario para prevenir la malnutrición y sus efectos a largo plazo en la salud y calidad de vida del paciente (Gubergrits et al. 2011a).
- El tratamiento recomendado para pacientes con IPE es la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP) acompañada de una dieta alta en grasas. El objetivo de esta terapia es restituir la absorción normal de las grasas. La TREP consiste en la ingesta de suplementos enzimáticos, que contienen una combinación de enzimas digestivas de origen porcino (amilasa, lipasa y proteasa). Hoy en día, existe una gran variedad de suplementos de enzimas pancreáticas en polvo o en cápsula y con diferentes preparaciones enzimáticas, como por ejemplo pancreatina Creon® 25,000 en cápsula que contiene lipasa 25,000 UI, amilasa $\geq 18,000$ UI, proteasa ≥ 1000 UI.
- En el contexto de EsSalud, en el Petitorio Farmacológico Institucional, se cuenta con pancreatina (Creon® 25,000) ≥ 300 mg con actividad lipasa 25,000 UI, amilasa $\geq 18,000$ UI, proteasa ≥ 1000 UI para el tratamiento de pacientes con malabsorción con fibrosis quística e insuficiencia pancreática, para ser utilizada por las unidades de gastroenterología y gastroenterología pediátrica. No obstante, los especialistas de la unidad de cirugía pancreática del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envían una solicitud para que se amplíe el uso pancreatina a las unidades de cirugía de páncreas.
- De acuerdo con la **Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015**, “Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de EsSalud”, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins solicitó a IETSI la ampliación del uso de pancreatina para la unidad de cirugía de páncreas. Sin embargo, debido a que la pancreatina no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), al cual se rige EsSalud, ni en sus listas complementarias, no es posible realizar modificaciones en el Petitorio de EsSalud. En ese sentido, se procede a realizar la evaluación del producto farmacéutico pancreatina, a través de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016** “Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”. De esta forma, el presente

documento técnico evalúa la eficacia y seguridad de pancreatina comparada con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología. Esto con el objetivo de ampliar el uso de pancreatina hacia diversas especialidades médicas, que estarían involucradas en el manejo de pacientes con IPE.

- Pancreatina (Creon ® 25,000) es un suplemento de enzimas pancreáticas para personas que no producen la cantidad de enzimas necesarias para digerir sus alimentos.
- En la búsqueda sistemática de la evidencia se identificaron seis guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por Frulloni et al. (2010); NICE (2017); Gheorghe et al. (2015); Sabater et al. (2016); Smith et al. (2016) y el Ministerio de Salud y Protección Social (2014). Además de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) elaborado por Seiler et al. (2013), que responden a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen.
- Las seis GPC establecen recomendaciones para pacientes con IPE, con fibrosis quística e IPE, con pancreatitis crónica e IPE y para pacientes con cirugías pancreáticas. En general, todas recomiendan el uso de las terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con IPE. Sin embargo, ninguna de ella, brinda información específica sobre la composición de las cápsulas empleadas en la TREP. La GPC elaborada por Sabater et al. considera dentro de su evidencia el estudio de Seiler et al., 2013, único ECA que evalúa la composición de pancreatina de interés (considerado en la evidencia del presente dictamen). El resto de GPC consideran dentro de su evidencia estudios de baja calidad que, además, no evalúan la composición de pancreatina de interés del presente dictamen.
- El ensayo clínico realizado por Seiler et al., 2013 es el único ECA que responde a la pregunta PICO de interés. El estudio se realizó en cuatro etapas: fase de tamizaje (visita 1); fase de *run-in*¹ (dos semanas); fase doble ciego, aleatorizada, controlada por placebo y grupo paralelo (una semana) así como una extensión de etiqueta abierta (OLE *por sus siglas en inglés*; duración 51 semanas) donde todos recibieron pancreatina. El objetivo fue demostrar la eficacia de la pancreatina de 25000 minimicrosféricas (Creon® 25,000 MMS) en comparación con placebo para el tratamiento de IPE en pacientes con IPE severa producto de una resección

¹ En el estudio de Seiler et al, en la primera semana de la fase *run-in* los participantes no recibieron ningún tipo de suplementos enzimáticos y se realizó la medición basal de CFA. Luego, en la semana siguiente a los participantes se les permitió tomar su terapia usual con suplementos enzimáticos, es decir aquella terapia que tomaban antes de comenzar el estudio.

pancreática. El desenlace principal fue el cambio en el coeficiente fecal de absorción de grasas (CFA)² desde la medición basal hasta el final de la fase doble ciego. La sobrevida global no fue considerada dentro de los desenlaces del estudio.

- En total participaron 58 pacientes, 32 en el grupo de pancreatina y 26 en el grupo placebo, con IPE severa debido a una resección total o parcial del páncreas, y 51 completaron la fase OLE de un solo brazo. La mayoría de los pacientes fueron operados a causa de una pancreatitis crónica, 71.9 % en el grupo de pancreatina y 80.8 % en el grupo placebo; y la otra causa fue por la presencia de tumores malignos, 28.1 % en el grupo de pancreatina y 18.2 % en el grupo placebo. La duración promedio del tratamiento fue de 6.6 días en el grupo de pancreatina y de 6.7 días en el grupo placebo.
- El cambio del CFA desde la medición basal hasta el final de la fase doble ciego demostró un aumento estadísticamente significativo del grupo que recibió pancreatina comparado con placebo, favoreciendo el uso de pancreatina (diferencia de mínimos cuadrados 25.6 IC95 %: 13.9 – 37.3; $p < 0.001$). Al comparar la medición basal con la medición al final de la fase OLE de un solo brazo, se mantuvo el aumento estadísticamente significativo del CFA con el uso de pancreatina (promedios no ajustados 53.6 ± 20.6 vs. 78.4 ± 20.7 ; $p < 0.001$).
- El desenlace de calidad de vida, evaluado con *The Short Form-36 Health Survey*³, no demostró diferencias estadísticamente significativas en la fase doble ciego y OLE de un solo brazo.
- No se reportaron eventos adversos serios o muertes durante la fase de doble ciego. En la fase OLE, 15 (26.0 %) de los participantes reportaron eventos adversos serios, pero fueron considerados no relacionados con el tratamiento por los elaboradores del estudio.
- En el análisis de validez interna de la fase doble ciego del ECA de Seiler et al., 2013 se determinó que el sesgo de notificación para el desenlace de calidad de vida fue incierto debido a que no se brindaron los datos de los puntajes de calidad de vida de cada grupo, pero se indicó que no encontraron diferencias significativas. También

² Prueba que evalúa la cantidad de grasas que es eliminada en las heces.

³ Cuestionario de 36 ítems, empleado para medir la salud relacionada con la calidad de vida. El cuestionario cubre 8 dominios de salud: funcionamiento físico (10 ítems), dolor corporal (2 ítems), el rol de las limitaciones debido a problemas de salud físicos (4 ítems), rol de las limitaciones debido a problemas personales o emocionales (4 ítems), bienestar emocional (5 ítems), funcionamiento social (2 ítems), energía/fatiga (4 ítems), y percepción de salud general (5 ítems).

se consideró, el corto tiempo de la fase doble ciego, de una semana, que genera incertidumbre sobre el reporte de eventos adversos serios y la efectividad de pancreatina 25,000 a largo plazo en comparación con el placebo. Finalmente, al inicio de la fase doble ciego, no hubo un periodo de “lavado” de la TREP que los participantes usaban previa a la aleatorización. Los autores no brindaron alguna razón para no incluir un periodo de lavado al inicio de la fase doble ciego, ni realizaron un ajuste sobre este efecto. En relación con la validez externa del estudio de Seiler et al., 2013 los resultados brindan evidencia sobre el uso de pancreatina en pacientes con IPE severa debido a una resección pancreática total o parcial, a causa de una pancreatitis severa o debido a la presencia de tumores malignos. Este grupo de pacientes con resecciones pancreáticas representarían la versión más severa de la IPE, por lo que se esperarían aún mejores resultados, que los observados en el estudio de Seiler et al., 2013, en los casos de IPE menos severos. En ese sentido, los resultados del estudio de Seiler et al., 2013, sí podrían ser extrapolables a todos los pacientes con IPE moderada-severa.

- En relación con el desenlace de CFA, este desenlace es considerado un desenlace subrogado por la FDA para pacientes con IPE debido a múltiples condiciones y es ampliamente usado en los estudios de IPE como un desenlace objetivo. Es conocido que la IPE conlleva a una mala absorción de nutrientes lo que a su vez conduce a esteatorrea pancreática, pérdida de peso y una posible disminución de la calidad de vida. En relación con esto se han publicado estudios que muestran que el incremento en los valores de CFA estaría relacionado con una mejora en el peso corporal, una disminución de heces líquidas, y en el caso de pacientes pediátricos un incremento en la altura. Esto indicaría que una mejora en la capacidad de absorción de grasas podría mejorar el estado de nutrición de las personas que padecen IPE. En ese sentido, consideramos que el CFA podría ser considerado como un desenlace clínico importante en el tratamiento de los pacientes con IPE, pero que se requiere de estudios primarios que establezcan su capacidad predictiva para los desenlaces de alta relevancia clínica, como supervivencia y calidad de vida en esta población de pacientes.
- Así, en el presente dictamen se consideraron los siguientes aspectos: los resultados del estudio de Seiler et al., 2013 en relación con la mejora en los valores de CFA, la ausencia de alternativas terapéuticas dentro del Petitorio de EsSalud para pacientes con IPE (vacío terapéutico), la experiencia que se tiene en la institución con el uso de pancreatina en presentación de 25,000, el no reporte de sospechas de reacciones adversas de pancreatina por el Centro de Referencia de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud), las

recomendaciones de las GPC que establecen como tratamiento recomendado para IPE a la terapia con enzimas pancreáticas (TREP), siendo una de ellas la pancreatina 25,000; la plausibilidad biológica⁴ debido al mecanismo de acción de la pancreatina, y, finalmente, la opinión de los especialistas.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de pancreatina en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología. La vigencia del presente dictamen es de 2 años, según lo establecido en el Anexo N°1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

⁴ El contexto biológico existente explica lógicamente la etiología por la cual pancreatina produce un efecto en la salud.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pancreatina comparada con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología. Esta evaluación se realiza en respuesta a una solicitud de modificación en el Petitorio Farmacológico de EsSalud de la indicación para el producto farmacéutico pancreatina. La solicitud fue realizada por el médico especialista en cirugía pancreática José Luis Rosa Medina del Carpio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. De esta manera, el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico pancreatina, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati:

P	Varones y mujeres de 30 a 90 años Post operados de Cirugía Pancreática Oncológica y Pacientes con Secuela de Pancreatitis Aguda Grave
I	En pacientes que acudan en controles postquirúrgicos con Síntomas de Insuficiencia Pancreática Exocrina. Esquema 50 UI con desayuno, almuerzo y cena y 25 UI por colación ⁵
C	En el petitorio solo existe una presentación que es la prescrita
O	Mejora la absorción de nutrientes, disminuye los episodios de esteatorrea y mejora los parámetros nutricionales

El IETSI-EsSalud realizó la evaluación de la solicitud de ampliación de uso de pancreatina, a la unidad de cirugía de páncreas, según el numeral 7.1.1 de la **Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015**, “Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de EsSalud”, donde se señala que EsSalud aprobará su Petitorio Farmacológico Institucional dentro del marco del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y sus listas complementarias, siguiendo la normativa nacional vigente. En ese sentido, al no

⁵ Alimentos que se consumen entre las principales comidas del día (desayuno, almuerzo y cena).

encontrarse pancreatina en el PNUME ni en sus listas complementarias no es posible realizar modificaciones en el Petitorio Institucional de EsSalud. Por esta razón, se procede a realizar la evaluación del producto farmacéutico pancreatina, a través de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016** “Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en gastroenterología César Alberto García Delgado del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados 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. De esta manera la versión final de la pregunta PICO es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista:

P	Paciente con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología*†
I	Pancreatina**
C	Mejor terapia de soporte***
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Coeficiente fecal de absorción de grasas****

* Fibrosis quística, pancreatitis crónica, resección pancreática, obstrucción del ducto pancreático, síndrome de Diamond-Shwachman, entre otras

† Sin restricción de uso por especialidad médica.

** Composición: lipasa 25,000 UI, amilasa \geq 18,000 UI, proteasa \geq 1,000 UI.

*** Para contextos de ensayos clínicos controlados se considerará como comparador al placebo.

**** Prueba que indica el porcentaje de grasa proveniente de la dieta que es absorbido. La prueba consiste en la recolección de heces del paciente por 72 horas y su posterior análisis por el método de Van de Kamer, el resultado se expresa en porcentaje (0-100).

B. ASPECTOS GENERALES

El páncreas secreta enzimas digestivas en el lumen duodenal que facilitan la degradación de los macronutrientes de los alimentos ingeridos. Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina (IPE) presentan una disminución en la secreción de enzimas pancreáticas, principalmente lipasa, así como de bicarbonato de sodio o ambos compuestos lo que provoca una malabsorción de los nutrientes provenientes de los alimentos (Sankararaman, Schindler, y Sferra 2019; Gan et al. 2017). Actualmente, se conoce poco sobre la prevalencia de IPE en la población general. Sin embargo, esta enfermedad es generalmente asociada a enfermedades pancreáticas, como pancreatitis crónica (30.0 %), pancreatitis severa (30.0 % - 40.0 %), pancreatitis autoinmune (30.0 % - 60.0 %), neoplasias pancreáticas (20.0% - 90.0 %), tumores benignos pancreáticos (antes de la cirugía 30.0 % - 60.0 %), fibrosis quística (80.0 % - 90.0 %), el síndrome de Shwachman-Diamond (80.0 % - 90.0 %) y otros síndromes extra pancreáticos (Capurso et al. 2019a). En adultos, la causa más común de IPE es la pancreatitis crónica y en niños la fibrosis quística es la principal causa (Keller y Layer 2005).

Las manifestaciones clínicas de la IPE pueden ser leves/asintomáticas y moderadas-severas. Los pacientes con IPE leve/asintomática pueden ser asintomáticos o tener síntomas leves lo que complica su diagnóstico (Sankararaman, Schindler, y Sferra 2019). Por otro lado, los pacientes con IPE moderada-severa se caracterizan por tener una mala digestión de grasas y proteínas con dolor abdominal, flatulencia y pérdida de peso, acompañados de esteatorrea presentándose esta última condición sólo cuando el 90 % de la función pancreática se ha perdido (Stevens y Conwell 2020). En general, debido a la mala digestión de proteínas y carbohidratos provocados por la IPE, también se afecta el estado nutricional del paciente y por ende su salud general. El diagnóstico de IPE puede realizarse mediante métodos directos y lo métodos indirectos, siendo estos últimos los más usados. El coeficiente fecal de absorción de grasas (CFA), que evalúa la cantidad de grasas que es eliminada en las heces, es considerada la prueba *gold standard*⁶ para el diagnóstico de IPE, además es recomendada también para el monitoreo de la función pancreática en ensayos clínicos (Dominguez-Muñoz 2018; Capurso et al. 2019b; Sankararaman, Schindler, y Sferra 2019). Los médicos de EsSalud emplean las pruebas de elastasa fecal y esteatocrito para el diagnóstico de IPE. La prueba de elastasa fecal consiste en la cuantificación de la enzima elastasa, mediante la técnica de ELISA, que es producida por el páncreas pero que no se degrada en el tracto intestinal, de esta manera la concentración de elastasa en las heces nos indicaría la capacidad de secreción de enzimas del páncreas (Dominguez-Muñoz

⁶ Prueba de laboratorio considerada más precisa sobre la cual se compara el resto de las pruebas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad de interés.

2018). Por otro lado, la prueba de esteatocrito es empleada para evaluar la presencia de grasa en heces. Esta prueba detecta y cuantifica la esteatorrea, y consiste en medir el contenido de grasa fecal total en una muestra aleatoria de heces por un método gravimétrico con mínima preparación previa del paciente (GastroLab 2014).

El manejo efectivo de la EPI es necesario para prevenir la malnutrición y sus efectos a largo plazo en la salud y calidad de vida del paciente (Gubergrits et al. 2011a). La estrategia de tratamiento recomendada en pacientes con IPE es la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP), acompañada de una dieta alta en grasas. La TREP consiste en una combinación de enzimas digestivas de origen porcino (amilasa, lipasa y proteasa), en cápsulas conteniendo minimicrosféricas con o sin recubrimiento entérico. En la actualidad existen diversas composiciones de enzimas pancreáticas, denominadas por la cantidad de lipasa presente en su composición. Por ejemplo, en Estados Unidos se encuentra disponible Creon® 20,000 también denominada Creon® 20 (20,000 USP lipasa, 66,400 USP amilasa, 75,000 USP proteasa). Mientras que en Europa se encuentra disponible Creon® 25,000 (25,000 PhEur lipasa, 18,000 PhEur amilasa, 1000 PhEur proteasa) (Layer, Keller, y Lankisch 2001a).

En el contexto de EsSalud, dentro del Petitorio Farmacológico Institucional, para el tratamiento de pacientes con malabsorción en fibrosis quística e insuficiencia pancreática se cuenta con pancreatina ≥ 300 mg con actividad lipasa 25,000 UI, amilasa ≥ 18000 UI, proteasa ≥ 1000 UI con restricción de uso para las unidades de gastroenterología y gastroenterología pediátrica. No obstante, los especialistas de la Unidad de cirugía pancreática solicitan que se amplíe su uso a pacientes con IPE post-operados con cirugía radical de páncreas y/o pacientes con secuela de pancreatitis. Por otro lado, la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015, aprueba un Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al PNUME, estableciendo la necesidad de realizar una evaluación integral de los productos incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud que no se encuentran en el PNUME. Con ello, al no encontrarse la pancreatina en el PNUME ni en sus listas complementarias, y para que los médicos de EsSalud puedan seguir brindando esta tecnología a pacientes con IPE, y haciendo uso de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pancreatina comparada con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PANCREATINA

Pancreatina (Creon ® 25,000), fabricado por la empresa farmacéutica Abbott Laboratories, es un suplemento de enzimas pancreáticas para personas que no producen la cantidad necesaria de enzimas para digerir sus alimentos (pacientes con IPE). Su presentación es en cápsulas que contienen minimicrosféricas con recubrimiento entérico, que llevan en su interior 300 mg de pancreatina. La pancreatina es una combinación de lipasa (25,000 PhEur), amilasa (18,000 PhEur) y proteasa (1,000 PhEur) provenientes de las glándulas pancreáticas de cerdos para consumo humano. La pancreatina actúa digiriendo los alimentos mientras estos pasan hacia el intestino, por esta razón deben ser ingeridos junto con los alimentos (Abbott Laboratories 2017).

La dosis de pancreatina recomendada dependerá de la gravedad de la enfermedad y de la composición de los alimentos ingeridos (no se brinda ninguna otra especificación). En niños menores de 4 años, la dosis inicial en función del peso corporal debe ser 1,000 U PhEur de lipasa por kg de peso corporal por comida. En cambio, en niños mayores de 4 años, deben ser 500 U PhEur de lipasa por kg. De peso corporal por comida. En adultos y jóvenes, como dosis de referencia general se recomienda una proporción de lipasa por comida de 20,000 a 80,000 U PhEur. (Farmindustria S.A, s. f.). Los eventos adversos reportados por el uso de pancreatina son: dolores estomacales, diarrea, constipación, malestar, hinchazón y menos frecuentemente erupciones cutáneas (Abbott Laboratories 2017).

Pancreatina (Creon ® 25,000), no cuenta con autorización de comercialización de la FDA, es decir no está disponible en Estados Unidos y no se cuenta con información sobre su aprobación por la EMA, para Europa. En el contexto local, la pancreatina cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (Tabla 3) pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). En el Petitorio Farmacológico de EsSalud la pancreatina se encuentra incluida para uso desde el año 2011 aproximadamente, con indicación para pacientes con mala absorción en fibrosis quística e insuficiencia pancreática con uso restringido para las unidades de gastroenterología y gastroenterología pediátrica (IETSI 2020).

Tabla 3. Registro Sanitario de pancreatina

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Condición de venta	Vigencia
BE00947	CREON® 25,000 300mg	Cápsula	FARMINDUSTRIA S.A.	Receta médica	18/07/24
BE01135	CREON® 25 000 300 MG PANCREATINA 300 mg	Cápsula	FARMINDUSTRIA S.A.	Receta médica	23/12/24

En el sistema informático SAP R/3-EsSalud, el precio de 50 cápsulas de pancreatina CREON® 25,000 es de S/ 2.80 (incluido el IGV). Por lo que, considerando un esquema de tratamiento, indicado por el médico especialista en cirugía pancreática José Luis Rosa Medina del Carpio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de 50, 000 UI lipasa en el desayuno, almuerzo y cena; y 25,000 UI por refrigerio, equivalente a 8 cápsulas diarias, el costo anual de la terapia con pancreatina sería de S/ 163.52 por paciente. En EsSalud, durante el año 2018, se invirtieron S/ 1,223,313.44 para la adquisición de pancreatina Creon® 25,000; en el año 2019 el monto se elevó a S/ 1,402,883.34.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de pancreatina comparada con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus (Acceso a través de CONCYTEC) y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Guidelines International Network (G-I-N)*, el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *European Medicines Agency (EMA)*, y *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health (NIH)* para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos bibliográficas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1-3, Material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 28 de enero del 2020.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

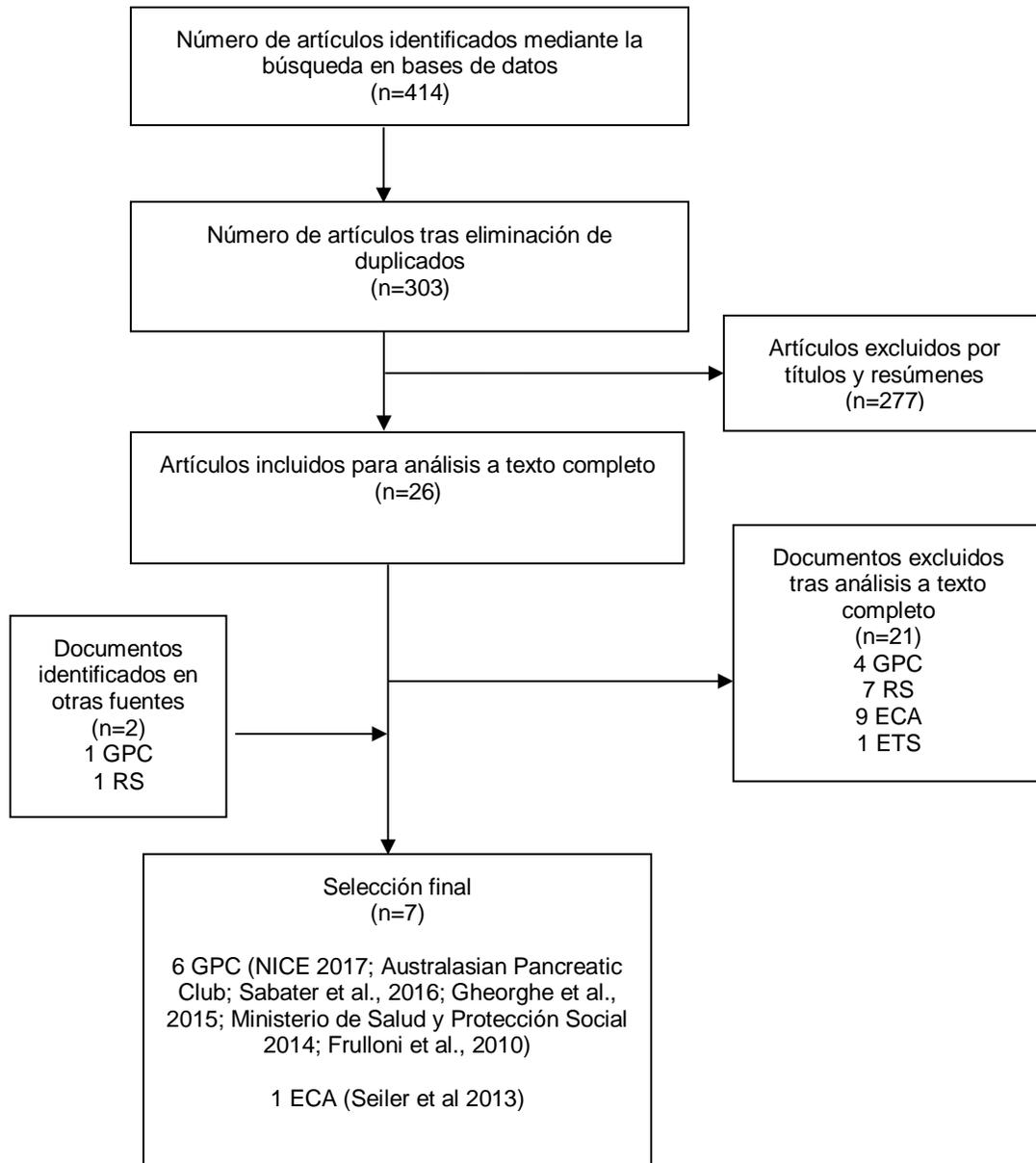
La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos controlados aleatorizados fase III. Los documentos incluidos debían responder de manera directa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Y en caso no se encontrara este tipo de evidencia se consideraron documentos que respondan la pregunta PICO de manera indirecta.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo, primero, revisando los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, se aplicaron nuevamente los criterios de elegibilidad en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de pancreatina en pacientes con IPE moderada-severa de diversa etiología. 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 (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - "Cystic Fibrosis Diagnosis and management - NICE Guideline NG78 Methods, evidence and recommendations, 25 October 2017" (NICE 2017).
- Australasian Pancreatic Club – Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency, 2016 (Smith et al. 2016).
- Sabater et al., 2016 – "Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery" (Sabater et al. 2016).
- Gheorghe et al., 2015 – "Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency" (Gheorghe et al. 2015).
- Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias – "Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística (Ministerio de Salud y Protección Social 2014).
- Frulloni et al., 2010 – "Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis" (Frulloni et al. 2010).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Ru et al., 2019 – "Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (2018 edition)" (Ru et al. 2019).
Los autores de la presente guía no realizan una búsqueda sistemática de la evidencia y tampoco utilizan un sistema de graduación de la evidencia y recomendaciones.

- Durie et al., 2018 – “Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in primary care: consensus guidance of a Canadian expert panel” (Durie et al. 2018).

La presente guía no fue tomada como evidencia debido a que basa sus recomendaciones en un consenso de expertos.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS):

No se encontraron ETS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Revisiones Sistemáticas (RS):

No se encontraron ETS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Seiler et al., 2013 – “Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. Minimicrospheres (Creon 25,000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension” (Seiler et al. 2013).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Kahl et al., 2014 – “The Effect of Oral Pancreatic Enzyme Supplementation on the Course and Outcome of Acute Pancreatitis: A Randomized, Double-Blind Parallel-Group Study. (Kahl et al. 2014).

El presente ECA no fue incluido como parte de la evidencia debido a que el único desenlace evaluado en pacientes con IPE severa fue el tiempo de recuperación medido con la prueba de elastasa en heces (desenlace primario), no siendo planteado este desenlace en la pregunta PICO del presente dictamen.

- Whitcomb et al., 2010 - “Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial” (Whitcomb et al. 2010).

El presente ECA no fue incluido como parte de la evidencia debido a que evaluó otra composición de pancreatina, CREON®12,000.

- Graff et al., 2010) - “Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Pancrelipase Delayed-Release Capsules in Children Aged 7 to 11 Years With Exocrine Pancreatic Insufficiency and Cystic Fibrosis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Period Crossover, Superiority Study” (Graff et al. 2010).

El presente ECA no fue incluido como parte de la evidencia debido a que evaluó otra composición de pancreatina, CREON® 12,000.

- Trapnell et al., 2009 - “Efficacy and safety of Creon® 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis” (Trapnell et al. 2009).

El presente ECA no fue incluido como parte de la evidencia debido a que evaluó otra composición de pancreatina, CREON® 24,000.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - “Cystic Fibrosis Diagnosis and management - NICE Guideline NG78 Methods, evidence and recommendations, 25 October 2017” (NICE 2017)

La presente guía fue elaborada por NICE en Reino Unido con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas, asegurando que tengan el tratamiento y seguimiento correctos, así como que puedan tener información y el soporte inmediato necesarios luego del diagnóstico. El sistema de graduación de la evidencia se basó en la metodología GRADE, con los siguientes niveles: alto (poco probable que una futura investigación cambie la confianza en los efectos estimados), moderado (probable que una futura investigación tenga un impacto importante en la confianza de los efectos estimados y puede cambiar el estimado), baja (muy probable que una futura investigación tenga un impacto importante en la confianza del efecto estimado y es probable que el estimado cambie) o muy bajo (cualquier efecto estimado es muy incierto). La elaboración de las recomendaciones se basó en la evidencia, el balance costo-beneficio y los estudios económicos, pero no se

menciona el uso de un sistema de graduación de las recomendaciones. El comité de expertos de NICE planteó la siguiente pregunta relacionada a pacientes con fibrosis quística (FQ) con diagnóstico de IPE:

- En personas con fibrosis quística, ¿Cuál es el régimen de TREP más efectivo en el tratamiento de IPE?

Recomendación: Ofrecer la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas a personas con IPE. Ajustando la dosis como sea necesaria para minimizar cualquier síntoma o signo de malabsorción (Nivel de la evidencia: muy bajo – cualquiera de los efectos estimados es muy incierto).

Para responder a esta pregunta el grupo de NICE, realizó una revisión de la bibliografía disponible en el momento, con el objetivo de evaluar la efectividad de dos regímenes para el tratamiento de IPE: TREP acompañado de un agente neutralizante en comparación con TREP (comparación 1) y, un segundo régimen de dosis altas vs dosis bajas de TREP (comparación 2). Para fines de ayudar a entender la recomendación de NICE en base a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen, sólo se describirá la evidencia de la comparación 2. De esta manera, NICE preestableció qué desenlaces serían de interés para emitir sus recomendaciones: excreción de grasa fecal (FFE *por sus siglas en ingles*), el CFA, la frecuencia de deposiciones, la presencia de dolor abdominal y la ocurrencia de eventos adversos. Como parte de la evidencia analizaron una revisión sistemática (RS) que evaluó la eficacia de la TREP en niños y adultos con FQ, sin embargo, consideraron que esta RS no ayudaba a responder ninguno de los objetivos planteados en la revisión, debido a que evaluaba enzimas sin recubrimiento entérico, no usadas en el Reino Unido (Somaraju y Solis-Moya 2014). Adicionalmente, analizaron cuatro ECA para la comparación 2 (H. G. Heijerman 1991; Beker et al. 1994; Brady et al. 1991; Mitchell et al. 1982), concluyendo que ninguno de los estudios brindó información de calidad sobre el uso de TREP tanto en niños como en adultos (nivel de la evidencia: muy bajo – cualquiera de los efectos estimados es muy incierto). Finalmente, el comité concluyó que el uso de TREP está bien establecido en la práctica clínica, pero, notaron que existe incertidumbre sobre la dosis óptima de las enzimas. Por esta razón, NICE recomienda el uso de TREP en personas con FQ e IPE, pero las dosis deben ser de acuerdo al paciente con el objetivo de minimizar los síntomas de la malabsorción. Por otro lado, ninguno de estos estudios, la RS ni los cuatro ECA, fueron considerados dentro de la evidencia del presente dictamen. Esto debido a que evalúan el uso de otros medicamentos concomitantes junto con pancreatina o evalúan otras composiciones de pancreatina.

El equipo técnico de IETSI, realizó la evaluación de rigor metodológico de la GPC de NICE empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). De esta manera, la guía de NICE cumple con todos los criterios del AGREE II.

En relación con el reporte sobre conflictos de interés, todos los autores de la guía (17/17) presentaron conflictos de interés por haber participado de reuniones científicas, haber brindado servicios de asesorías, entre otras actividades, para diversas empresas farmacéuticas. Sólo una autora, reportó conflicto de interés por haber trabajado como asesora para la empresa farmacéutica Abbott, fabricante de pancreatina Creon®.

De este modo, los autores de la GPC de NICE recomiendan el uso de terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con FQ y diagnóstico de IPE, pero dejan en claro que existe incertidumbre sobre las dosis adecuadas de enzimas en esta población. Es importante resaltar, que en la guía no se menciona de manera explícita una composición específica de enzimas pancreáticas. La evidencia que sustenta esta recomendación fue considerada de baja calidad, debido principalmente al diseño de los estudios analizados donde los participantes recibieron de forma secuencial todos los tratamientos de estudio (*crossover*). Por otro lado, ninguno de los estudios tomados como evidencia, evalúa la presentación de interés de la pancreatina (lipasa 25,000 UI, amilasa \geq 18,000 UI, proteasa \geq 1000 UI).

Australasian Pancreatic Club – “Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency”
(Smith et al. 2016)

La presente guía fue elaborada por *The Australasian Pancreatic Club* de Australia, con el objetivo de actualizar la guía, cuya última versión fue del 2009. La graduación de la evidencia se realizó de acuerdo con *The Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) v1*. De esta manera, los niveles fueron: 1a (revisión sistemática- con homogeneidad- de ensayos controlados aleatorizados), 1b (ensayos controlados aleatorizados individuales- con intervalos de confianza pequeños), 1c (ensayos controlados aleatorizados), 2a (revisiones sistemáticas – con homogeneidad- de estudios de cohorte), 2b (estudios de cohorte individuales o estudios aleatorizados controlados de baja calidad), 2c (estudios ecológicos), 3a (revisiones sistemáticas – con homogeneidad- de estudios caso-control), 3b (estudios de casos-control individuales), 3c (revisión crítica de la evidencia, que incluye múltiples estudios experimentales y observacionales), 4 (series de casos) y 5 (opinión de expertos sin una apreciación crítica, o basado en la fisiología o en principios básicos). Adicionalmente emplearon una graduación para el consenso de

expertos: fuertemente de acuerdo, de acuerdo, ni en acuerdo ni desacuerdo, desacuerdo, y fuertemente en desacuerdo.

En la guía presentan recomendaciones generales sobre el uso de TREP:

- En pacientes con IPE, se recomienda empezar el tratamiento con dosis bajas (25,000 – 40,000 unidades de lipasa por comida) (categoría 3c: revisión crítica de la evidencia, que incluye múltiples estudios experimentales y observacionales; consenso de expertos aproximadamente 50.0 % de acuerdo).
- La dosis de TREP debe ser titulada de acuerdo con la presencia de la malabsorción hasta la dosis efectiva más baja (categoría 3c: revisión crítica de la literatura, que incluye múltiples estudios experimentales y observacionales; >50.0 % fuertemente de acuerdo).
- En adultos, la dosis máxima recomendada de TREP es 75,000 a 80,000 unidades de lipasa con cada comida (categoría 3c: revisión crítica de la literatura, que incluye múltiples estudios experimentales y observacionales, consenso de expertos aproximadamente 50.0 % de acuerdo).
- Las enzimas son más efectivas cuando son ingeridas con las comidas, en lugar de tomarlas antes o después (categoría 2b: estudios de cohorte individuales o ECA de baja calidad; consenso de expertos aproximadamente >50.0 % fuertemente de acuerdo).
- En infantes y niños, la dosis recomendada máxima es de 10,000 unidades de lipasa por kilogramo por día, ingerida durante las comidas (categoría 5: opinión de expertos sin apreciaciones críticas explícitas, o basadas en la fisiología, investigación o principios básicos; consenso de expertos aproximadamente >50.0 % de acuerdo).
- Agentes supresores de ácidos en aquellos pacientes que continúan experimentando síntomas de IPE a pesar de haber recibido altas dosis de TREP (categoría 1b: ECA con estrechos intervalos de confianza; consenso de expertos aproximadamente >50.0 % fuertemente de acuerdo).

La evidencia citada para sustentar dichas recomendaciones proviene de una GPC de la Sociedad de Gastroenterología y nutricionistas de Australia (Anthony et al. 1999), un estudio prospectivo aleatorizado de etiqueta abierta, con *crossover* en 24 pacientes con IPE tratados con Creon 10,000 bajo tres esquemas diferentes de tratamiento (Domínguez-Muñoz et al. 2005), una revisión bibliográfica sobre IPE en pacientes con fibrosis quística (Baker 2008), y un estudio doble ciego, placebo controlado, *crossover*, en donde emplearon un inhibidor de ácido gástrico en adición al uso de pancreatina (H. G. M. Heijerman et al. 1993). Ninguno de estos estudios fue considerado como evidencia en el presente dictamen

debido a que evalúan otras composiciones de pancreatina, usan medicamentos concomitantes y la guía cuenta con 20 años de antigüedad.

El equipo técnico de IETSI, realizó la evaluación de rigor metodológico de la GPC de *The Australasian Pancreatic Club* empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). La presente guía no cumplió con todos los criterios de AGREE II, debido a que se observa la falta una búsqueda sistemática de la evidencia, no detallan los criterios de selección de los estudios, la guía no fue revisada por revisores externos antes de ser publicadas, no describen el proceso de actualización de la guía, ni tampoco brindan información sobre los conflictos de interés de los autores.

De esta manera, los autores de la GPC de *The Australasian Pancreatic Club* de Australia, recomiendan el uso de terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con IPE. Sin embargo, hay que considerar la evidencia en la que se respaldan no evalúa la composición de la pancreatina de interés y además es de baja calidad. Esta evidencia consistió en un estudio prospectivo de 24 participantes de etiqueta abierta, tipo *crossover*, que evaluó tres esquemas de tratamiento con pancreatina; un estudio tipo *crossover*, que evaluó el uso de pancreatina más inhibidor de ácido gástrico en sólo nueve sujetos, además, de una GPC con 20 años de antigüedad. También es importante resaltar, que en la guía no se menciona de manera explícita una composición específica de enzimas pancreáticas, como la mencionada en la pregunta PICO (lipasa 25,000 UI, amilasa \geq 18,000 UI, proteasa \geq 1000 UI).

Sabater et al., 2016 – “Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery” (Sabater et al. 2016)

La presente guía fue elaborada en colaboración con la Asociación Española de Pancreatología (AESPANC). El objetivo fue brindar recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de IPE luego de una cirugía pancreática. El sistema de graduación de las recomendaciones se basó en la metodología GRADE, los niveles de graduación fueron: 1A, recomendaciones fuertes, calidad de la evidencia alta; 1B, recomendaciones fuertes, calidad de la evidencia moderada; 1C, recomendaciones fuertes, baja calidad de evidencia; 2A, recomendaciones débiles, calidad de la evidencia alta; 2B, recomendaciones débiles, calidad de la evidencia moderada; 2C, recomendaciones débiles, evidencia de baja calidad. La guía plantea 10 preguntas sobre la IPE en pacientes que han tenido una cirugía pancreática, la pregunta relacionada al tratamiento de IPE en este tipo de pacientes fue:

- ¿Cómo debería tratarse la IPE y cómo debería ser realizado el seguimiento?
 - IPE, luego de una cirugía pancreática, debería tratarse con TREP con pancreatina en forma de minimicrosféricas recubiertas. Dosis enzimáticas de 72,000-75,000 Ph.U. de lipasa con las principales comidas y 36,000-50,000 Ph.U. con refrigerios han demostrado ser beneficiosos en el mejoramiento de la digestión de las grasas (nivel 1A: recomendaciones fuertes, calidad de la evidencia alta, consenso de expertos: fuertemente de acuerdo).
 - El seguimiento de este tipo de pacientes debe basarse en los síntomas y en la evaluación nutricional, incluyendo el peso corporal y los parámetros nutricionales de rutina en sangre (nivel 2C: recomendaciones débiles, evidencia de baja calidad, consenso de expertos: fuertemente de acuerdo).

Las recomendaciones brindadas se basaron en los resultados de dos ECA y un estudio de seguimiento que evaluó la TREP en pacientes con IPE que han tenido una cirugía pancreática. El primer ECA evaluó la eficacia de cápsulas de pancrelipasa de 12,000 U de lipasa (Whitcomb et al. 2010), no incluido en la evidencia del presente dictamen debido a que es una composición diferente de pancreatina. El segundo ECA evaluó la eficacia de una composición de pancreatina de 25,000 U de lipasa (Seiler et al. 2013), este estudio será analizado a profundidad en la sección de ECA del presente dictamen. Y el estudio de seguimiento fue una extensión del estudio de Whitcomb (Gubergrits et al. 2011b), no incluido en la evidencia del presente dictamen debido a que se evaluó una composición diferente de pancreatina. En general, los resultados de estos estudios demostraron que en comparación con placebo las TREP estarían asociadas a una mejora significativa en la digestión de grasas y proteínas, ganancia de peso y una reducción en la frecuencia de defecaciones. Sobre la recomendación relacionada con el seguimiento de los pacientes, no encontraron ningún estudio que evaluara como se debería realizar el seguimiento de pacientes con IPE luego de una cirugía pancreática.

La evaluación del rigor metodológico ejecutada por el equipo técnico de IETSI, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). Se observó la falta de información sobre el periodo de la búsqueda bibliográfica, no detallan las fortalezas ni debilidades de la evidencia analizada, y tampoco brindan información sobre el sistema de actualización de la guía.

El reporte de conflicto de interés se dio en 38.5 % (10/26) de los autores, por haber elaborado programas de enseñanza, y/o brindar servicios de asesorías y/o haber recibido fondos de empresas farmacéuticas. Cuatro de los autores declararon haber desarrollado programas de educación para la empresa farmacéutica Abbott, fabricante de Creon®.

En resumen, la guía recomienda el uso de terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP), posterior a una cirugía pancreática, sin especificar una composición precisa de las cápsulas enzimáticas. Dentro de la evidencia analizada en esta guía, se encuentra el único ECA que evalúa la eficacia y seguridad de pancreatina 25,000, el cual será analizado a detalle en la sección de ECA.

Gheorghe et al., 2015 – “Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency” (Gheorghe et al. 2015)

La presente guía fue desarrollada por *The Romanian Association for Pancreatic Pathology (APPR)*, asociación internacional. El objetivo de la guía fue emitir recomendaciones englobando las principales enfermedades asociadas a IPE. El sistema de graduación de la evidencia y de las recomendaciones fue una adaptación del sistema establecido por Oxford (CEBM 2009), de esta manera los niveles de evidencia empleados fueron: 1a (Revisión sistemática de estudios de nivel 1b), 1b (Ensayos controlados aleatorizados individuales (con intervalos de confianza pequeños), 2a (Revisión sistemática de estudios de nivel 2b), 2b (Estudios de cohorte individuales (incluyendo ensayos aleatorizados controlados de baja calidad, por ejemplo; <80 % de seguimiento), 3a (Revisión sistemática de estudios de caso control), 3b (Estudios de caso-control individuales), 4 (Series de casos) y 5 (Opinión de expertos sin una apreciación crítica explícita, o basada en la fisiología, investigación básica, o principios básicos). Y los niveles de graduación de la evidencia fueron: A, consistente con estudios de nivel 1; B, consistente con estudios de nivel 2 o 3 o extrapolaciones de estudios de nivel 1; C, estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3; y D, evidencia de nivel 5 o estudios inconsistentes o inconclusos de cualquier nivel.

La guía recomienda indicar la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con fibrosis quística (FQ), luego del diagnóstico de IPE (Categoría A: consistente con estudios de nivel 1, Categoría 1b: Ensayos controlados aleatorizados individuales (con intervalos de confianza pequeños). Esta recomendación se basó en un estudio longitudinal de infantes con FQ (O’Sullivan et al. 2013), donde trataron a niños con TREP, el cual no fue incluido como evidencia debido a que no se indica la composición de las enzimas empleadas en el TREP y además no evalúa ningún desenlace de interés establecido en la pregunta PICO.

La evaluación del rigor metodológico ejecutada por el equipo técnico de IETSI, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). Se observó que la guía no brinda información sobre el periodo de la búsqueda bibliográfica, y si bien mencionan que la evidencia debía cumplir con los criterios de inclusión y exclusión no menciona cuales

fueron. Tampoco determinan las fortalezas y limitaciones de la evidencia, ni el proceso de actualización de la guía.

Sobre el reporte de conflicto de interés, 5/14 autores tuvieron conflictos de interés por haber participado como expositores o haber sido patrocinados para participar de congresos internacionales por la empresa farmacéutica Abbott Co. Adicionalmente, declaran que no se recibieron fondos externos para la elaboración del manuscrito.

La recomendación brindada por *The Romanian Association for Pancreatic Pathology (APPR)*, apoya fuertemente el uso de la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con FQ y diagnóstico de IPE, pero no detalla una composición de enzimas pancreáticas. Esta recomendación se basó en los resultados de un estudio longitudinal donde usan TREP en niños con fibrosis quística, donde no se detalla la composición de las enzimas dadas.

Frulloni et al., 2010) – “Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis” (Frulloni et al. 2010)

La presente guía fue elaborada por *The Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP, por sus siglas en italiano)*, y fue avalada por diferentes sociedades italianas relacionadas con el tema. El objetivo fue brindar guías prácticas para el diagnóstico y tratamiento de pancreatitis crónica. El sistema de graduación de la evidencia y de las recomendaciones se basaron en *The Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. De esta manera los niveles de la evidencia fueron: 1a (revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de diagnóstico de nivel 1), 1b (estudios de cohorte con buenos estándares de referencia), 1c (especificidad o sensibilidad tan alta que los resultados diagnósticos son positivos o negativos, respectivamente), 2a (revisiones sistemáticas con niveles de homogeneidad < 2 estudios de diagnóstico), 2b (estudios de cohorte exploratorios con buenos estándares de referencia), 3a (revisiones sistemáticas con homogeneidad de 3b y mejores estudios), 3b (estudios no consecutivos o sin consistencia), 4 (estudios caso-control, con estándares pobres o no independientes) y 5 (opinión de expertos sin apreciación crítica, o basados en la fisiología, o en principios básicos); y los niveles de las recomendaciones fueron: A (consistente a estudio de nivel 1), B (consistente con estudios nivel 2 o 3 o extrapolación de estudios nivel 1), C (estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3) y D (niveles 5 o estudios de cualquier nivel inconclusos). A continuación, se presentan las recomendaciones de acuerdo con las preguntas clínicas planteadas por el comité de expertos:

- ¿Es la suplementación de enzimas pancreáticas indicada en la pancreatitis crónica?
La suplementación con enzimas pancreáticas es indicada en pacientes con pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina (nivel de evidencia 1a: RS con homogeneidad de estudios de diagnóstico de nivel 1; grado de recomendación A: consistente con estudios de nivel 1).
- ¿La suplementación con enzimas pancreáticas mejora la calidad de vida en pacientes con pancreatitis crónica?
La suplementación con enzimas pancreáticas mejora la calidad de vida en la pancreatitis crónica (nivel de evidencia 4: estudio caso-control, pobre o de referencia estándar; grado de recomendación D: evidencia de nivel 5 o problemáticamente inconsistente o estudios inconclusos de cualquier nivel).
- ¿Es la suplementación con enzimas pancreáticas recomendada en pacientes con pancreatitis crónica e intervenciones previas de cirugía pancreáticas?
La suplementación con enzimas pancreáticas es recomendada en pacientes tratados quirúrgicamente con IPE (nivel de evidencia 5: opinión de expertos sin una apreciación clínica, o basados en la fisiología, o en investigación/ principios básicos; grado de recomendación B: consistente con estudios de nivel 2 o 3 o extrapolación de estudios de nivel 1).

La primera recomendación, sobre el uso de suplementación de enzimas pancreáticas o TREP, de la presente guía se sustentó en una revisión bibliográfica (Domínguez-Muñoz 2007), un estudio prospectivo que demuestra las principales secuelas de la pancreatitis crónica (Domínguez–Muñoz et al. 2007), y una revisión sistemática (Waljee et al. 2009) considerada con el más alto nivel de evidencia (1a). La segunda recomendación se sustentó en un estudio prospectivo que evaluó la calidad de vida en pacientes con pancreatitis crónica (Czakó et al. 2003). Para la tercera recomendación, no encontraron evidencia que se enfoque en la población de pacientes con pancreatitis crónica y una intervención previa, por lo que se sustentaron en el acuerdo de los expertos. Ninguno de estos estudios evaluó la composición de pancreatina de interés, por lo que no fueron incluidos como evidencia en el presente documento.

La evaluación del rigor metodológico ejecutada por el equipo técnico de IETSI, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). Se observó la falta de los términos de búsqueda, no se detallan los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia, tampoco brinda información sobre el sistema actualización de la guía, y

finalmente, no detalla si la guía pasó por una revisión de expertos externos antes de ser publicada.

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, sin embargo, los gastos de la organización de los grupos de trabajo y las reuniones para los consensos fueron cubiertos por la empresa farmacéutica Abbott Products SpA. Adicionalmente, en la publicación se detalla que la empresa no tuvo ninguna influencia en los votos de los participantes.

En conclusión, la guía de Frulloni y col. recomienda fuertemente el uso de TREP en pacientes con pancreatitis crónica e IPE. La evidencia en la que se sustenta esta recomendación no incluye estudios que evalúen la composición de la pancreatina planteada en la presente pregunta PICO. Tampoco se especifica la composición de los suplementos de enzimas.

Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias – “Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística”(Ministerio de Salud y Protección Social 2014)

La presente guía fue elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia con el objetivo de ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la atención integral de la FQ en Colombia. El sistema de graduación de la evidencia y de las recomendaciones se basó en la metodología GRADE. De esta manera los niveles de la evidencia fueron: alta (gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto), moderada (confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto este cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente), baja (la confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto) y muy baja (se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto). Los niveles de las recomendaciones fueron: fuerte a favor (efectos deseables de la intervención superan los efectos negativos), fuerte en contra (efectos negativos superan a los benéficos), débil a favor (efectos positivos de la intervención probablemente superan a los negativos) y débil en contra (efectos negativos de la intervención probablemente superen a los positivos). A continuación, se presentan las recomendaciones de acuerdo con las preguntas clínicas planteadas por el comité de expertos:

- ¿En los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?

En los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática se recomienda reemplazo enzimático dado que es seguro y eficaz para mejorar la absorción de grasas. (Calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte a favor de la intervención).

Adicionalmente mencionan como punto de buena práctica que el mejoramiento nutricional no depende exclusivamente de la administración de enzimas pancreáticas y que se debe considerar las siguientes dosis: en lactantes 400/900 UI de lipasa/gr de grasa ingerida, en niños menores de 4 años de 500-4.000 (media 1.800), y en niños mayores de 4 años y adultos 500-4.000 (media 1.800).

Las recomendaciones para pacientes con FQ e insuficiencia pancreática o IPE, se basaron en 8 estudios primarios de pacientes con FQ, aleatorizados, diseño cruzado que compararon diferentes composiciones de suplementos de enzimas a la establecida en la PICO (Chazalette 1993; Wooldridge et al. 2009; Trapnell et al. 2011; Konstan et al. 2010; Graff et al. 2010; Trapnell et al. 2009; Borowitz et al. 2011; 2012). En general todos los estudios demostraron diferencias significativas en los coeficientes de absorción de grasa (CFA) en pacientes que fueron tratados con suplementos enzimáticos. Pero, ninguno de estos estudios fue considerado como evidencia del presente dictamen, debido a que no evalúan la composición de pancreatina de interés.

La evaluación del rigor metodológico ejecutada por el equipo técnico de IETSI, se realizó empleando el dominio III del instrumento AGREE II (AGREE 2019). La guía elaborada por el Ministerio de Salud y Protección de Colombia cumplió con todos los criterios de AGREE II.

En relación con el conflicto de interés, 24/28 autores de la guía tuvieron conflictos de interés, por haber participado en diferentes congresos científicos o haber realizado conferencias patrocinadas por la industria farmacéutica. Adicionalmente, los fondos para elaboración de la guía provinieron del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

En resumen, la presente guía recomienda el reemplazo enzimático en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática dado que es seguro y eficaz para mejorar la absorción de grasas, en base a los resultados de estudios primarios donde se evalúan diferentes composiciones de pancreatina. En general la guía es de buena calidad, pero al igual que las anteriores guías, no brinda información específica sobre una composición de pancreatina.

ii. ENSAYOS CLINICOS

Seiler et al., 2013 – “Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. Minimicrospheres (Creon 25,000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension” - EudraCT number 2005-004854-29 (Seiler et al. 2013)

El presente fue un estudio multicéntrico de cuatro etapas: fase de tamizaje (visita 1); fase *run-in* (dos semanas); fase doble ciego, aleatorizada, controlado por placebo y de grupos paralelos (una semana). Finalmente, una extensión de etiqueta abierta de un solo brazo (OLE *por sus siglas en inglés*, duración 51 semanas). El objetivo fue demostrar la eficacia de la pancreatina de 25000 minimicrosféricas (Creon® 25,000 MMS) en comparación con placebo para el tratamiento de IPE en pacientes que han tenido una resección pancreática. El estudio fue financiado en su totalidad por la empresa farmacéutica Abbott productora del medicamento evaluado. La empresa Abbott participó en el diseño, ejecución y logística del estudio.

Los participantes fueron hombres y mujeres mayores de 18 años, con IPE severa debido a una resección pancreática total o parcial realizada seis meses antes del comienzo del estudio. La definición de IPE severa que consideraron fue presentar un coeficiente basal de absorción de grasas (CFA, *por sus siglas en inglés*) <80 %. Los criterios de exclusión fueron: recurrencia de tumores, cirugía debido a pancreatitis necrotizante aguda, Íleo o abdomen agudo, consumo excesivo de alcohol o abuso de drogas, hipersensibilidad a proteínas/pancreatina de origen porcino, embarazo. Se prohibió el consumo de otras composiciones de enzimas pancreáticas, pero se permitió el uso de medicamentos concomitantes relacionados con el pH duodenal, evacuación gástrica y secreción biliar.

En la fase *run-in* a los participantes se les indicó que no tomaran su terapia usual de reemplazo enzimático. Luego, de la colección de la primera muestra de heces (medición basal de CFA), se les permitió retomar su terapia normal de reemplazo enzimático hasta el inicio de la fase doble ciego. En la fase doble ciego, los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir pancreatina oral (Creon 25,000 MMS) o placebo en una dosis de 9-15 cápsulas por día (tres en cada comida principal, y dos en cada refrigerio, resultando en una dosis de 75000 Ph. Eur. Unidades de lipasa por cada comida y 50000 por refrigerio). La aleatorización se realizó empleando una lista creada por la empresa Abbott, las cápsulas del placebo y pancreatina fueron idénticas. Todos los involucrados en la conducción del estudio fueron *cegados* –metodológicamente- para mantener el doble ciego del estudio. Incluso los investigadores fueron *cegados* en los resultados de los análisis de grasas en heces basales (excepto en el tamizaje). En la fase OLE todos los sujetos recibieron

pancreatina en las mismas dosis asignadas en la etapa doble ciego. Sin embargo, en esta fase, no se llevó un registro de las cápsulas ingeridas por los participantes.

La primera medición de la eficacia fue el cambio del promedio de mínimos cuadrados de CFA desde la medición basal (fase *run-in*) hasta el final de la fase doble-cego. Los valores de CFA van de un rango de 0 % - 100 %, donde el valor más alto significaría una mayor absorción de grasas en heces, lo que significaría que el paciente estaría recuperando su capacidad de absorción de grasas, producto de la ingesta de suplementos enzimáticos. Los valores de CFA se determinaron empleando la siguiente fórmula:

$$CFA (\%) = 100 \times \frac{(\text{ingesta promedio de grasa} - \text{promedio de grasa en heces})}{\text{ingesta promedio de grasa}}$$

Otros desenlaces de eficacia fueron: la dieta diaria de grasas, el coeficiente de absorción de nitrógeno, los síntomas clínicos, el índice de masa corporal (IMC), y los parámetros nutricionales de laboratorio⁷. Emplearon los cuestionarios *The Clinical Global Impression of Disease symptoms* para evaluar los síntomas de la enfermedad, y *The Short Form-36 Health Survey (Medical Outcomes Trust)*⁸ para la calidad de vida relacionada con la salud. Este último cuestionario evalúa en total 8 dimensiones, cada una con un número variable de preguntas, con escalas en cada dimensión que van de 0 – 100 puntos, mientras más alta la puntuación mejor sería el estado de salud del participante. Además, consideraron el promedio de puntajes de dos componentes, mental y físico, así como una pregunta relacionada con la transición en salud, es decir sobre el cambio en el estado de salud general del participante respecto al año anterior. Y el desenlace de seguridad fue analizado en base a los eventos adversos registrados por los investigadores.

El cálculo del tamaño de muestra se basó en resultados de estudios previos no publicados sobre el uso de pancreatina en pacientes a quienes se les extirpó el páncreas. De esta manera, asumiendo una diferencia del 20.0 % entre el grupo placebo y pancreatina para el primer desenlace de eficacia, empleando el análisis de covarianza, una distribución normal de dos colas alfa=0.05, una probabilidad ≥ 80.0 % para detectar eventos adversos con una incidencia de 5.0 % por año, y considerando una tasa de abandono alrededor del 40.0 % en un año, se necesitarían 54 participantes aproximadamente (27 por grupo) para ser

⁷ Triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad, proteína ligadora de retinol (RBP *por sus siglas en inglés*), transferrina, proteínas totales, prealbúmina, albumina y vitamina E.

⁸ Cuestionario de 36 ítems (preguntas), empleado para medir la salud relacionada con la calidad de vida. El cuestionario cubre 8 dominios de salud: funcionamiento físico (10 ítems), dolor corporal (2 ítems), el rol de las limitaciones debido a problemas de salud físicos (4 ítems), rol de las limitaciones debido a problemas personales o emocionales (4 ítems), bienestar emocional (5 ítems), funcionamiento social (2 ítems), energía/fatiga (4 ítems), y percepción de salud general (5 ítems).

aleatorizados. El análisis de eficacia y de seguridad se realizó en la población por intención de tratar.

El estudio se llevó a cabo entre abril del 2008 y julio del 2011, un total de 58 participantes fueron aleatorizados, 32 en el grupo de pancreatina y 26 en el grupo placebo. Los 58 participantes finalizaron la fase doble ciego e iniciaron la fase OLE, y 51 completaron esta última fase. Dentro de las características basales de los grupos de estudio, el 12.5 % de los participantes en el grupo placebo presentaron una resección pancreática total, y 0.0 % en el grupo placebo. Por otro lado, la resección parcial del páncreas se realizó en 87.5 % de participantes en el grupo de pancreatina y 100.0 % en el grupo placebo. Los tipos de resección pancreática parcial realizados en los participantes del estudio fueron la técnica de Whipple/ pancreatoduodenectomía/equivalente (50.0 % pancreatina y 50.0 % placebo), resección de la cabeza del páncreas preservando el duodeno (21.9 % pancreatina y 23.1% placebo), y otras (15.6 % pancreatina y 26.9 % placebo). El tiempo desde la cirugía en meses fue de 57.3 ± 37.9 en el grupo de pancreatina y 48.9 ± 41.4 en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes fueron operados a causa de una pancreatitis crónica, 71.9 % en el grupo de pancreatina y 80.8 % en el grupo placebo; y la otra causa fue por la presencia de tumores malignos, 28.1 % en el grupo de pancreatina y 18.2 % en el grupo placebo. El uso de medicamentos concomitantes se dio en 88.0 % de pacientes en el grupo de pancreatina y 92.0 % en el grupo placebo (fase doble ciego), los más frecuentes fueron medicación para úlcera péptica y reflujo gastro-esofágico (38.0 % y 39.0 % respectivamente), insulina y análogos (41.0 % y 39.0 %, respectivamente) y bloqueadores -beta (22.0 % y 23.0 %, respectivamente). La duración promedio del tratamiento fue de 6.6 días en el grupo de pancreatina y 6.7 días de placebo en la fase doble ciego (4-8 días). No se reportaron valores p para ninguna de las comparaciones entre las características basales de los grupos de pancreatina y placebo.

A continuación, se describen los resultados de interés del presente dictamen:

Coefficiente de absorción de grasas (CFA %)

Desde la medición basal hasta el final del periodo de doble ciego, se observó una diferencia significativa entre los grupos de pancreatina y placebo, a favor del uso de pancreatina (promedio de mínimos cuadrados 21.4 [IC95 %: 13.7 – 29.2] vs. -4.2 [IC95 %: -12.8 a 4.5]; diferencia de promedios de mínimos cuadrados 25.6 IC95%: 13.9 – 37.3; $p < 0.001$). Al comparar la medición basal con la medición final de la fase OLE, donde todos recibieron pancreatina, la diferencia en los CFA se mantuvo significativa (promedio no ajustado 53.6 ± 20.6 vs. 78.4 ± 20.7 ; $p < 0.001$).

Calidad de vida

Durante la fase de doble ciego, los puntajes de calidad de vida se mantuvieron estables en ambos grupos de tratamientos, es decir no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al final de la fase OLE, donde todos recibieron pancreatina, no se observaron diferencias significativas en los puntajes de ninguno de los componentes del cuestionario The Short Form-36 Health Survey (Medical Outcomes Trust). El cambio promedio del puntaje de transición de la salud, una pregunta fuera de los ocho componentes del cuestionario fue de -0.40 ($p=0.008$) al final de la fase OLE (donde todos recibieron pancreatina). Esto quiere decir que los pacientes percibieron una mejora en su estado de salud general respecto al año anterior, al comparar las mediciones basales y al final de la fase OLE. En la publicación no se brinda información sobre el promedio de los puntajes de cada componente.

Eventos adversos

En la fase doble ciego, pancreatina comparada con placebo, no se reportaron eventos adversos serios, tampoco muertes, ni eventos que ocasionaran la discontinuación del participante en el estudio. La incidencia de eventos adversos no serios fue mayor en el grupo de pancreatina que en el grupo placebo (37.5 % vs 26.9 %), siendo el más frecuente la flatulencia (12.5 %), seguida de dolor de cabeza (6.3 %) y pirexia (6.3 %). Por otro lado, en el grupo placebo los más frecuentes fueron flatulencia (7.7 %), diarrea (3.8 %) y nasofaringitis (3.8 %). En la fase OLE, donde todos recibieron pancreatina, dos sujetos discontinuaron el estudio debido a eventos adversos: uno debido a diarrea y otro por metástasis al peritoneo que resultó en muerte. El reporte de eventos adversos serios durante la fase OLE se dio en 15 (26.0 %) de los participantes, pero todos fueron considerados por el investigador como no relacionados con el tratamiento de estudio. No brindan información sobre cuales fueron estos eventos.

Análisis crítico

En el estudio de Seiler et al., 2013, se reportan los resultados de dos fases del estudio: doble-cego y OLE, sin embargo, para fines del presente dictamen, los resultados de la fase OLE serán considerados como exploratorios. Esto debido a que en la fase OLE no se realizan comparaciones entre los grupos de pancreatina y placebo, por lo que los resultados reportados en esta fase no necesariamente se deben a la intervención. Por esta razón, la fase OLE no respondería a la pregunta PICO del presente dictamen, pero nos brindaría información relevante sobre los eventos adversos del uso de pancreatina en un plazo mayor de tiempo, en este caso un año.

El análisis de la validez interna de los resultados de la fase doble-ciego se realizó con la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo en ECA de la Colaboración Cochrane. De esta manera, el sesgo de selección es considerado bajo, debido a que emplearon un sistema de aleatorización. En relación con la cantidad de participantes que tuvieron una resección pancreática total, el equipo de IETSI-EsSalud realizó la prueba Exacta de Fisher para determinar si había una diferencia significativa entre los grupos, obteniendo un $p=0.085$ que demuestra no diferencia entre los grupos. El sesgo de realización es considerado bajo, ya que fue un estudio doble-ciego, donde los investigadores no conocieron las medidas basales de CFA de los participantes, así como las cápsulas de pancreatina y placebo fueron idénticas. El sesgo de detección fue considerado bajo debido a que fue un estudio doble ciego. El sesgo de desgaste del desenlace primario, CFA, fue considerado bajo debido a que el análisis se llevó a cabo en todos los pacientes aleatorizados sin exclusiones (población de intención a tratar). El sesgo de notificación para el desenlace de calidad de vida fue considerado incierto debido a que no se brindó información sobre puntajes de calidad de vida de cada grupo, sólo se indicó que no se encontraron diferencias significativas. Además, se consideró que la empresa farmacéutica Abbott, fabricante de pancreatina, financió la totalidad del estudio, participó del diseño y de su conducción, brindando además el soporte logístico. Esto se tuvo en cuenta debido a que existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). Adicionalmente, el tiempo de la fase doble ciego fue considerado demasiado corto. La duración de una semana pudo afectar la capacidad de detección de eventos adversos serios y/o la efectividad a largo plazo de la pancreatina 25,000 minimicroesferas. Y finalmente no hubo un periodo de "lavado" de la TREP que los participantes usaban antes del periodo doble ciego del estudio (aleatorización), que elimina la influencia del tratamiento previo.

En relación con la validez externa del estudio de Seiler et al., 2013 los resultados brindan evidencia sobre el uso de pancreatina en pacientes con IPE severa debido a una resección pancreática total o parcial, a causa de una pancreatitis severa o debido a la presencia de tumores malignos. Estos pacientes representarían a sólo un grupo de pacientes de la población de interés del presente dictamen. Sin embargo, en reuniones técnicas con el médico especialista, se manifestó que los pacientes con resecciones pancreáticas representarían el grupo de IPE más severo, por lo que se esperarían aún mejores resultados, que los observados en el estudio de Seiler et al., 2013 en los grupos de pacientes con diagnósticos de IPE menos severas. En ese sentido, los resultados del estudio de Seiler et al., 2013 sí podrían ser extrapolables a todos los pacientes con IPE moderada-severa.

Los resultados del estudio de Seiler y col demuestran que existen mejoras en los valores de CFA (%) en pacientes con IPE, luego de una resección pancreática total o parcial, tratados con pancreatina 25,000 minimicroesferas. La diferencia observada fue de 25.6 puntos porcentuales a favor de pancreatina 25,000 minimicroesferas, comparada con placebo, durante una semana de estudio, donde además se mantuvo el doble ciego. El CFA, a pesar de no existir evidencia que demuestre que se correlaciona fuertemente con desenlaces clínicamente relevantes como calidad de vida y sobrevida global, es ampliamente usado en los estudios en humanos como un desenlace objetivo del desarrollo de la IPE (Bodewes et al. 2015; Heubi et al. 2016; Trapnell et al. 2011; Borowitz 2005). Además, el CFA, es considerado un desenlace subrogado por la FDA en pacientes con IPE debido a fibrosis quística, pancreatitis crónica, pancreatectomía, entre otras condiciones (FDA 2019). Por otro lado, se conoce que la IPE puede afectar el estado nutricional de las personas que la padecen. En relación con esto, existen estudios que han mostrado que el incremento en los valores de CFA estaría relacionado con una mejora en el peso corporal, una disminución de heces líquidas de los pacientes y un incremento en la altura en pacientes pediátricos (Cohen et al. 2005; Stead, Skypala, y Hudson 2007). En ese sentido, la mejora en los valores de CFA observados en el grupo de pancreatina 25,000 minimicroesferas serían considerados relevantes para el presente dictamen. En cuanto a los desenlaces de calidad de vida y el reporte de eventos adversos, durante la fase doble ciego no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de los grupos de estudio, así como no se reportaron eventos adversos serios debido al tratamiento durante el estudio.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta enero del 2020 sobre la eficacia y seguridad de pancreatina (lipasa 25,000 UI, amilasa \geq 18,000 UI, proteasa \geq 1000 UI) comparado con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología. Los desenlaces de interés fueron sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos y el coeficiente fecal de absorción de grasas. En la búsqueda de la literatura científica se identificaron seis GPC (Frulloni et al. 2010; NICE 2017; Gheorghe et al. 2015; Sabater et al. 2016; Smith et al. 2016; Ministerio de Salud y Protección Social 2014) y un ECA (Seiler et al. 2013) que ayudaron a responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

En general, las seis GPC (Frulloni et al. 2010; NICE 2017; Gheorghe et al. 2015; Sabater et al. 2016; Smith et al. 2016; Ministerio de Salud y Protección Social 2014) recomiendan el uso de las terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con IPE. De esta manera, la TREP es recomendada en la guía elaborada por *The Australasian Pancreatic Club* para pacientes con IPE; por NICE, *The Romanian Association for Pancreatic Pathology (APPR)* y por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para pacientes con FQ e IPE; por *The Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP)* para pacientes con pancreatitis crónica e IPE, y por Sabater et al., 2016 para pacientes con cirugía pancreática. Sin embargo, en ninguna de ellas se brinda información específica sobre la composición de los suplementos enzimáticos de la TREP. Dentro de la evidencia revisada por las GPC para la elaboración de sus recomendaciones, consideraron estudios que evalúan otras composiciones de pancreatina, estudios de baja calidad metodológica (estudios sin grupos de comparación), y otras GPC de casi 20 años de antigüedad. La GPC elaborada por Sabater et al., 2016 considera dentro de su evidencia el estudio de Seiler et al., 2013 único ECA que evalúa la composición de pancreatina de interés del presente dictamen. También, es importante resaltar, que en cinco GPC se evidenció conflicto de interés de los autores debido a aportes monetarios de farmacéuticas, una GPC no brindó información sobre el tema y la GPC restante fue elaborada con fondos provenientes de la empresa farmacéutica Abbott.

El ensayo clínico realizado por Seiler et al., 2013 fue un estudio multicéntrico de cuatro etapas: fase de tamizaje (visita 1); fase de *run-in* (dos semanas); fase doble ciego, aleatorizada, placebo controlada y grupo paralelo (una semana) y, una extensión de etiqueta abierta de un solo brazo (OLE *por sus siglas en inglés*; duración 51 semanas). El estudio comparó el uso de pancreatina de 25,000 minimicroesferas (Creon® 25,000 MMS) vs. placebo para el tratamiento de IPE severa en pacientes que han tenido una resección total o parcial del páncreas. Los desenlaces de eficacia del estudio, de interés del presente

dictamen, fueron el cambio promedio de los valores de CFA (desenlace principal), calidad de vida y el reporte de eventos adversos.

En total participaron 58 pacientes con IPE severa, 32 en el grupo de pancreatina y 26 en el grupo placebo, y 51 completaron la fase OLE de un solo brazo. Brevemente, las características basales de los participantes fueron: cuatro participantes tuvieron una resección pancreática total en el grupo de pancreatina (12.5 % vs. 0.0 % en el grupo placebo), y los tipos de resección parcial del páncreas más frecuente fueron la técnica de Whipple/pancreatoduodenectomía/equivalente (50.0 % en ambos grupos). La causa más frecuente de la resección pancreática fue la pancreatitis crónica (71.9 % vs. 80.08 % en el grupo placebo). La duración promedio del tratamiento fue de 6.6 días en el grupo de pancreatina y 6.7 días de placebo en la fase doble ciego (4-8 días).

Los resultados de la fase doble ciego, del estudio de Seiler et al., 2013 demostraron una diferencia favorable del CFA, para el uso de pancreatina en comparación con el placebo, 25.6 puntos porcentuales a favor de pancreatina 25,000 minimicroesferas (diferencia de promedios de mínimos cuadrados 25.6 IC95%: 13.9 – 37.3; $p < 0.001$). Esta diferencia se mantuvo al comparar los valores de CFA iniciales con los valores al final de la fase OLE, donde todos recibieron pancreatina. En relación con el desenlace de calidad de vida, evaluado con el cuestionario The Short Form-36 Health Survey (Medical Outcomes Trust), no se encontraron diferencias estadísticas entre los puntajes de los grupos evaluados durante la fase doble-ciego. Finalmente, no se reportaron eventos adversos serios debido al tratamiento durante el estudio.

En el análisis de validez interna de la fase doble ciego del ECA de Seiler et al., 2013 en general, se determinó que el sesgo de selección es bajo, debido a que emplearon un sistema de aleatorización. El sesgo de realización y de detección fueron considerado bajos, ya que fue un estudio doble-ciego. El sesgo de desgaste del desenlace primario -CFA- fue considerado bajo debido a que el análisis se llevó a cabo en la población de intención a tratar. Sin embargo, el sesgo de notificación para el desenlace de calidad de vida fue considerado incierto debido a que no se brindaron los datos de los puntajes de calidad de vida de cada grupo. Además, el financiamiento de la empresa farmacéutica Abbott, fabricante de pancreatina pudo aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017). También se consideró, el corto tiempo de la fase doble ciego, de una semana, que genera incertidumbre sobre el reporte de eventos adversos serios y la efectividad de pancreatina 25,000 minimicroesferas a largo plazo en comparación con el placebo. Y finalmente, al inicio de la fase doble ciego, no hubo un periodo de “lavado” de la TREP que los participantes usaban previa a la aleatorización. Debido a esto, es probable que los participantes que ingresaron a la fase de doble ciego hayan tenido valores basales diferentes a los realizados cuando los participantes no

tomaban ninguna TREP. Los autores no brindaron alguna razón para no incluir un periodo de lavado al inicio de la fase doble ciego, ni realizaron un ajuste sobre este efecto.

En relación al desenlace de CFA, este desenlace es considerado un desenlace subrogado por la FDA para pacientes con IPE debido a múltiples condiciones (FDA 2019) y es ampliamente usado en los estudios de IPE como un desenlace objetivo (Bodewes et al. 2015; Heubi et al. 2016; Trapnell et al. 2011; Borowitz 2005). Específicamente, para la FDA, el CFA podría predecir un beneficio clínico, por lo que es considerado en las evaluaciones de medicamentos (FDA 2019). Es conocido que la IPE conlleva a una digestión inadecuada de nutrientes y, especialmente, la mala absorción conduce a esteatorrea pancreática, pérdida de peso y una posible disminución de la calidad de vida. En relación con esto se han publicado estudios que muestran que el incremento en los valores de CFA estaría relacionado con una mejora en el peso corporal, una disminución de heces líquidas de los pacientes y en el caso de niños relacionado con un incremento en la altura (Cohen et al. 2005; Stead, Skypala, y Hudson 2007). Esto indicaría que una mejora en la capacidad de absorción de grasas podría mejorar el estado de nutrición de las personas que padecen IPE. En ese sentido, el CFA podría ser considerado como un desenlace clínico importante en el tratamiento de los pacientes con IPE, pero se requiere de estudios primarios que establezcan su capacidad predictiva para los desenlaces de alta relevancia clínica, como sobrevida y calidad de vida en esta población de pacientes. Es importante resaltar que a nivel de la práctica clínica no se espera una mejora en la sobrevida de los pacientes, esto debido a que es común que estos pacientes tengan otras enfermedades. Por esta razón, la mejora en los valores de CFA observados en el grupo de pancreatina 25,000 minimicroesferas, en el estudio de Seiler et al., 2013, serían considerados relevantes para el presente dictamen.

En el contexto local, es importante mencionar que, a la fecha, la pancreatina es el único medicamento disponible dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de IPE y es el único medicamento con registro sanitario de DIGEMID establecido para el tratamiento de pacientes con IPE. A pesar de ello, la pancreatina no se encuentra en el PNUME ni en sus listas complementarias. En relación con esto, la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015 establece un Plan de Armonización entre el Petitorio Farmacológico de EsSalud y el PNUME, determinando que aquellos medicamentos que no se encuentren en el PNUME, deberán ser del Petitorio de EsSalud.

Hoy en día, en el marco de EsSalud, se tiene experiencia con el uso de pancreatina en el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina (IPE). En línea con esto, el médico especialista en gastroenterología y patología Cesar García Delgado del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, mencionó en una reunión técnica que, en su experiencia profesional y en la de su institución, los pacientes con IPE tratados con pancreatina han

tenido menos episodios de diarrea y flatulencia, y observó que estos pacientes experimentaron un aumento de peso de entre 5 a 7 kg de peso. Esto indicaría que el paciente tiene una mejor tolerabilidad de los alimentos, mejoran al mismo tiempo la capacidad de absorción de grasas. Por otro lado, el médico especialista indicó que los desenlaces fatales en los pacientes con IPE, estarían relacionados con la desnutrición causada por la baja tolerabilidad de alimentos de estos pacientes.

Otro argumento para considerar es la plausibilidad biológica por el mecanismo de acción de la pancreatina 25,000 minimicroesferas. Es conocido que para restaurar la digestión de macromoléculas (grasas, proteínas y carbohidratos) en los pacientes con IPE, es necesario llevar suficiente actividad enzimática al lumen duodenal⁹ junto con los alimentos (Layer, Keller, y Lankisch 2001b). Para que los suplementos enzimáticos puedan actuar a nivel del lumen duodenal, requieren ser resistentes al jugo gástrico, tener una liberación enzimática en el intestino delgado aproximadamente a pH 6 con 2h de eficacia, y un tamaño menor de 1.7mm para que pueda pasar por el píloro y llegar al intestino delgado. La pancreatina 25,000 viene en una presentación de microesferas gastroresistentes incluidas dentro de una gelatina de fácil disolución. Cuando las cápsulas llegan al estómago la gelatina se disuelve y se liberan las microesferas. Ya en el intestino, debido al pH<5.5 presente, se degrada el recubrimiento y se liberan ahí las enzimas (Abbott Laboratories 2017). De esta manera, la pancreatina 25,000 es resistente al ácido gástrico, pero sensible al pH del intestino delgado y además, tiene un tamaño menor comparado con otras presentaciones de pancreatina que le permite pasar por el píloro (Löhr et al. 2009). Por esta razón, consideramos que pancreatina 25,000 podría ayudar a recuperar la capacidad de absorción de nutrientes en pacientes con IPE, debido a que su mecanismo de acción apoya la plausibilidad biológica.

Con lo expuesto, las razones que fueron consideradas en la evaluación de la tecnología de interés del presente dictamen fueron los resultados del estudio de Seiler et al., 2013 que sugieren un beneficio con pancreatina comparado con placebo en términos de un incremento significativo en los valores de CFA en nuestra población de interés. El vacío terapéutico, debido a la no existencia de otra opción de tratamiento dentro del Petitorio de EsSalud, la experiencia de uso en EsSalud, el no reporte de sospechas de reacciones adversas de pancreatina por el Centro de Referencia de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud), las recomendaciones de las GPC internacionales, la plausibilidad biológica por el mecanismo de acción de la pancreatina, y finalmente, la opinión del especialista.

⁹ Cavidad interna de la porción de intestino delgado denominada duodeno.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta enero del 2020 en relación con la eficacia y seguridad de pancreatina comparada con la mejor terapia de soporte (placebo) en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología.
- En la búsqueda sistemática de la evidencia se identificaron seis GPC y un ECA elaborado por Seiler et al., 2013, que responden a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen.

Las seis GPC recomiendan el uso de las terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) en pacientes con IPE, con fibrosis quística e IPE, con pancreatitis crónica e IPE y para pacientes con cirugías pancreáticas. Sin embargo, ninguna brinda información específica sobre la composición de las cápsulas empleadas en la TREP.

- El ensayo clínico realizado por Seiler et al., 2013 es el único ECA que responde a la pregunta PICO de interés. El estudio se realizó en cuatro etapas: fase de tamizaje (visita 1); fase de run-in (dos semanas); fase doble ciego, aleatorizada, placebo controlada y grupo paralelo (una semana) y, una extensión de etiqueta abierta (OLE por sus siglas en inglés; duración 51 semanas). Con el objetivo de demostrar la eficacia de pancreatina de 25,000 minimicrosféricas (Creon 25,000 MMS) en comparación con placebo para el tratamiento de IPE en pacientes que han tenido una resección pancreática.
- En total participaron 58 pacientes con IPE severa debido a una resección total o parcial del páncreas, 32 en el grupo de pancreatina y 26 en el grupo placebo. La duración promedio del tratamiento fue de 6.6 días en el grupo de pancreatina y 6.7 días en el grupo placebo.
- Los cambios en el coeficiente de absorción de grasas (CFA) basal comparado con la medición al final de la fase doble ciego entre los grupos de pancreatina y placebo fueron significativamente diferentes, a favor del uso de pancreatina (diferencia 25.6 IC95 %: 13.9 – 37.3; $p < 0.001$), al comparar la medición basal con la medición final de la fase OLE (donde todos recibieron pancreatina), se mantuvo la diferencia significativa (53.6 ± 20.6 vs 78.4 ± 20.7 ; $p < 0.001$).

- No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de calidad de vida, durante la fase de doble ciego. No se reportaron eventos adversos serios debido al tratamiento durante el estudio.
- En la evaluación de la tecnología de interés del presente dictamen, se tomaron en cuenta, 1) los resultados del estudio de Seiler et al., 2013, 2) el vacío terapéutico, 3) la experiencia de uso en EsSalud, 4) el no reporte de sospechas de reacciones adversas de pancreatina por el Centro de Referencia de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud), 5) las recomendaciones de las GPC internacionales, 6) la plausibilidad biológica del mecanismo de acción de la pancreatina, y, 7) la opinión del especialista.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de pancreatina en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada-severa de diversa etiología. La vigencia del presente dictamen es de dos años, según lo establecido en el Anexo N°1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda excluir el producto farmacéutico pancreatina del Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que el mismo no se encuentra dentro del PNUME ni listas complementarias, por lo cual, no se puede realizar actualización de las condiciones de uso en el Petitorio institucional.

El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con pancreatina. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente de manera conjunta con un nutricionista, debido a que la dieta del paciente influenciaría en los resultados del tratamiento propuesto.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbott Laboratories. 2017. «Creon 25000 Pancreatina 300mg Capsulas».

Anthony, H., C. E. Collins, G. Davidson, C. Mews, P. Robinson, R. Shepherd, y D. Stapleton. 1999. «Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis: Australian Guidelines». *Journal of Paediatrics and Child Health* 35 (2): 125-29. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1999.00363.x>.

Baker, S.S. 2008. «Delayed Release Pancrelipase for the Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency Associated with Cystic Fibrosis». *Therapeutics and Clinical Risk Management* 4 (5): 1079-84.

Beker, Leila, Robert Fink, Falah Shamsa, Hollis Chaney, Janet Kluft, Eileen Evans, y Daniel Schidlow. 1994. «Comparison of Weight-Based Dosages of Enteric-Coated Microtablet Enzyme Preparations in Patients with Cystic Fibrosis». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 19 (2): 191-97.

Bodewes, Frank A. J. A., Henkjan J. Verkade, Jan A. J. M. Taminiau, Drucy Borowitz, y Michael Wilschanski. 2015. «Cystic Fibrosis and the Role of Gastrointestinal Outcome Measures in the New Era of Therapeutic CFTR Modulation». *Journal of Cystic Fibrosis* 14 (2): 169-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.006>.

Borowitz, Drucy. 2005. «Update on the Evaluation of Pancreatic Exocrine Status in Cystic Fibrosis»: *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 11 (6): 524-27. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000181474.08058.b3>.

Borowitz, Drucy, Christopher Stevens, Lee R. Brettman, Marilyn Campion, Barbara Chatfield, y Marco Cipolli. 2011. «International Phase III Trial of Liprotamase Efficacy and Safety in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis Patients.» *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 10 (6): 443-52. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.07.001>.

Borowitz, Drucy, Christopher Stevens, Lee R. Brettman, Marilyn Campion, Michael Wilschanski, y Henry Thompson. 2012. «Liprotamase Long-Term Safety and Support of Nutritional Status in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis.» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 54 (2): 248-57. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823315d1>.

Brady, Mary Sue, Karyl Rickard, Pao-Lo Yu, y Howard Eigen. 1991. «Effectiveness and Safety of Small vs. Large Doses of Enteric Coated Pancreatic Enzymes in Reducing Steatorrhea in Children with Cystic Fibrosis: A Prospective Randomized Study». *Pediatric Pulmonology* 10 (2): 79-85. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950100208>.

Capurso, G., M. Traini, M. Piciucchi, M. Signoretti, y P.G. Arcidiacono. 2019a. «Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prevalence, Diagnosis, and Management». *Clinical and Experimental Gastroenterology* 12: 129-39. <https://doi.org/10.2147/CEG.S168266>.

Capurso, G., M. Traini, M. Piciucchi, M. Signoretti, y P.G. Arcidiacono. 2019b. «Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prevalence, Diagnosis, and Management». *Clinical and Experimental Gastroenterology* 12: 129-39. <https://doi.org/10.2147/CEG.S168266>.

Castillo, C. Diéguez, Cristina Jiménez Luna, F. Sánchez Lara, Ana Delgado Maroto, A. Íñigo Chaves, y JL Martín Ruíz. 2018. «Elastasa fecal como método diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina: experiencia en nuestro centro.» *Revista andaluza de patología digestiva* 41 (4): 173-76.

CEBM, The Centre for Evidence-Based Medicine. 2009. «Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)». CEBM. 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.

Chazalotte, J. P. 1993. «A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of a Pancreatic Enzyme Formulation (Panzytrat® 25 000) in the Treatment of Impaired Lipid Digestion in Patients with Cystic Fibrosis». *Drug Investigation* 5 (5): 274-80. <https://doi.org/10.1007/BF03259592>.

Cohen, Jacqueline R., Joan I. Schall, Richard F. Ittenbach, Babette S. Zemel, y Virginia A. Stallings. 2005. «Fecal Elastase: Pancreatic Status Verification and Influence on Nutritional Status in Children with Cystic Fibrosis». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40 (4): 438–444. <https://doi.org/10.1097/01.MPG.0000158222.23181.1C>.

Czakó, L., T. Takács, P. Hegyi, L. Prónai, Z. Tulassay, L. Lakner, Z. Döbrönte, K. Boda, y J. Lonovicz. 2003. «Quality of Life Assessment after Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Chronic Pancreatitis». *Canadian Journal of Gastroenterology* 17 (10): 597-603. <https://doi.org/10.1155/2003/515848>.

Domínguez-Muñoz, J. E., J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey, A. Figueiras, y M. Vilariño-Insua. 2005. «Effect of the Administration Schedule on the Therapeutic Efficacy of Oral Pancreatic Enzyme Supplements in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Randomized, Three-Way Crossover Study». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 21 (8): 993-1000. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02390.x>.

Domínguez-Muñoz, J. Enrique. 2007. «Pancreatic Enzyme Therapy for Pancreatic Exocrine Insufficiency». *Current Gastroenterology Reports* 9 (2): 116-22. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0005-4>.

Domínguez-Muñoz, J. Enrique, Julio Iglesias-García, María Vilariño-Insua, y Marta Iglesias-Rey. 2007. «¹³C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis». *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5 (4): 484-88. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.004>.

Dominguez-Muñoz, J.E. 2018. «Diagnosis and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency». *Current Opinion in Gastroenterology* 34 (5): 349-54. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000459>.

Durie, P., J.-D. Baillargeon, S. Bouchard, F. Donnellan, S. Zepeda-Gomez, y C. Teshima. 2018. «Diagnosis and Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) in Primary

Care: Consensus Guidance of a Canadian Expert Panel». *Current Medical Research and Opinion* 34 (1): 25-33. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1389704>.

Farindustria S.A. s. f. «Ficha Técnica: Creon 25000 300mg cápsulas».

FDA, U.S Food and Drug Administration. 2019. «Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure». FDA, enero. <http://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.

Frulloni, Luca, Massimo Falconi, Armando Gabbrielli, Ezio Gaia, Rossella Graziani, Raffaele Pezilli, Generoso Uomo, et al. 2010. «Italian Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis». *Digestive and Liver Disease* 42 (noviembre): S381-406. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(10\)60682-2](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60682-2).

Gan, C., Y.-H. Chen, L. Liu, J.-H. Gao, H. Tong, C.-W. Tang, y R. Liu. 2017. «Efficacy and Safety of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Meta-Analysis». *Oncotarget* 8 (55): 94920-31. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21659>.

GastroLab, Laboratorio de Investigación de Enfermedades Gastrointestinales. 2014. «Esteatrocrito ácido (CF005)». 2014.

Gheorghe, Cristian, Andrada Seicean, Adrian Saftoiu, Marcel Tantau, Eugen Dumitru, Mariana Jinga, Lucian Negreanu, et al. 2015. «Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency». *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD* 24 (1): 117-23. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.app>.

Graff, Gavin R., Karen Maguiness, John McNamara, Ronald Morton, David Boyd, Katrin Beckmann, y Djenane Bennett. 2010. «Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Pancrelipase Delayed-Release Capsules in Children Aged 7 to 11 Years with Exocrine Pancreatic Insufficiency and Cystic Fibrosis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Period Crossover, Superiority Study.» *Clinical Therapeutics* 32 (1): 89-103. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.01.012>.

Gubergrits, N., E. Malecka-Panas, G. A. Lehman, G. Vasileva, Y. Shen, S. Sander-Struckmeier, S. Caras, y D. C. Whitcomb. 2011a. «A 6-Month, Open-Label Clinical Trial of Pancrelipase Delayed-Release Capsules (Creon) in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery.» *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 33 (10): 1152-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x>.

Gubergrits, N, E Malecka-Panas, G A Lehman, G Vasileva, Y Shen, S Sander-Struckmeier, S Caras, y D C Whitcomb. 2011b. «A 6-Month, Open-Label Clinical Trial of Pancrelipase Delayed-Release Capsules (Creon) in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery.» *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 33 (10): 1152-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x>.

Heijerman, Harry G. 1991. «Omeprazole Enhances the Efficacy of Pancreatin (Pancrease) in Cystic Fibrosis». *Annals of Internal Medicine* 114 (3): 200. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-3-200>.

Heijerman, Harry G. M., Cornelis B. H. W. Lamers, Willem Bakker, y Joop H. Dijkman. 1993. «Improvement of Fecal Fat Excretion after Addition of Omeprazole to Pancrease in Cystic Fibrosis Is Related to Residual Exocrine Function of the Pancreas». *Digestive Diseases and Sciences* 38 (1): 1-6. <https://doi.org/10.1007/BF01296765>.

Heubi, James E., David Schaeffer, Richard C. Ahrens, Natalie Sollo, Steven Strausbaugh, Gavin Graff, Raksha Jain, Stephan Witte, y Kristin Forssmann. 2016. «Safety and Efficacy of a Novel Microbial Lipase in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial». *The Journal of Pediatrics* 176 (septiembre): 156-161.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.049>.

IETSI, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2020. «Petitorio Farmacológico de EsSalud Actualizado hasta Resolución N°001-IETSI-EsSALUD-2020».

Kahl, Stefan, Kerstin Schutte, Bernhard Glasbrenner, Julia Mayerle, Peter Simon, Friederike Henniges, Sunitje Sander-Struckmeier, Marcus M. Lerch, y Peter Malfertheiner. 2014. «The Effect of Oral Pancreatic Enzyme Supplementation on the Course and Outcome of Acute Pancreatitis: A Randomized, Double-Blind Parallel-Group Study.» *JOP: Journal of the Pancreas* 15 (2): 165-74. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/797>.

Keller, J, y P Layer. 2005. «Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease». *Gut* 54 (Suppl 6): 1-28. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.065946>.

Konstan, M.W., T.G. Liou, S.D. Strausbaugh, R. Ahrens, J.F. Kanga, G.R. Graff, K. Moffett, et al. 2010. «Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis». *Gastroenterology Research and Practice*. <https://doi.org/10.1155/2010/898193>.

Layer, P., J. Keller, y P. G. Lankisch. 2001a. «Pancreatic Enzyme Replacement Therapy.» *Current Gastroenterology Reports* 3 (2): 101-8. <https://doi.org/10.1007/s11894-001-0005-8>.

Layer, P., J. Keller, y P. G. Lankisch. 2001b. «Pancreatic Enzyme Replacement Therapy.» *Current Gastroenterology Reports* 3 (2): 101-8. <https://doi.org/10.1007/s11894-001-0005-8>.

Löhr, J.-M., F.M. Hummel, K.T. Pirlis, G. Steinkamp, A. Körner, y F. Henniges. 2009. «Properties of Different Pancreatin Preparations Used in Pancreatic Exocrine Insufficiency». *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21 (9): 1024-31. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328328f414>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Ministerio de Salud y Protección Social. 2014. «Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística».

Mitchell, E. A., Christine Quested, Rosemary E. Marks, R. E. K. Pinnock, y R. B. Elliott. 1982. «Comparative Trial of Viokase®, Pancreatin and Pancrease® Pancrelipase (Enteric

Coated Beads) in the Treatment of Malabsorption in Cystic Fibrosis». *Journal of Paediatrics and Child Health* 18 (2): 114-17. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1982.tb02002.x>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2017. «Cystic Fibrosis Diagnosis and management - NICE Guideline NG78 Methods, evidence and recommendations».

O'Sullivan, Brian P., Dawn Baker, Katherine G. Leung, George Reed, Susan S. Baker, y Drucy Borowitz. 2013. «Evolution of Pancreatic Function during the First Year in Infants with Cystic Fibrosis». *The Journal of Pediatrics* 162 (4): 808-812.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.008>.

Ru, Nan, Wen Bin Zou, Hao Wu, Liang Hao Hu, Xiao Bin Li, Gai Fang Liu, Zhao Shen Li, Zhuan Liao, y on behalf of the Chronic Pancreatitis Group of Chinese Medical Doctor Association. 2019. «Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency (2018 Edition)». *Journal of Digestive Diseases* 20 (11): 567-71. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12753>.

Sabater, Luis, Fabio Ausania, Olaf J. Bakker, Jaume Boadas, J. Enrique Domínguez-Muñoz, Massimo Falconi, Laureano Fernández-Cruz, et al. 2016. «Evidence-Based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery». *Annals of Surgery* 264 (6): 949-58. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001732>.

Sankararaman, Senthilkumar, Teresa Schindler, y Thomas J. Sferra. 2019. «Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children». *Nutrition in Clinical Practice* 34 (S1): S27-42. <https://doi.org/10.1002/ncp.10388>.

Seiler, C M, J Izbicki, L Varga-Szabó, L Czakó, J Fiók, C Sperti, M M Lerch, et al. 2013. «Randomised Clinical Trial: A 1-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pancreatin 25 000 Ph. Eur. Minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for Pancreatic Exocrine Insufficiency after Pancreatic Surgery, with a 1-Year Open-Label Extension». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 37 (7): 691-702. <https://doi.org/10.1111/apt.12236>.

Smith, Ross C., Sarah F. Smith, Jeremy Wilson, Callum Pearce, Nick Wray, Ruth Vo, John Chen, et al. 2016. «Summary and Recommendations from the Australasian Guidelines for the Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency.» *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et Al.]* 16 (2): 164-80. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.12.006>.

Somaraju, Usha Rani, y Arturo Solis-Moya. 2014. «Pancreatic Enzyme Replacement Therapy for People with Cystic Fibrosis.» *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 10 (octubre): CD008227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub2>.

Stead, R. J., I. Skypala, y M. E. Hudson. 2007. «Treatment of Steatorrhoea in Cystic Fibrosis: A Comparison of Enteric-Coated Microspheres of Pancreatin versus Non-Enteric-Coated Pancreatin and Adjuvant Cimetidine». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2 (6): 471-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1988.tb00720.x>.

Stevens, Tyler, y Darwin L. Conwell. 2020. «Exocrine pancreatic insufficiency in UpToDate edited by David Whitcomb and Shilpa Grover». MA: UpToDate. www.uptodate.com.

Trapnell, Bruce C., Karen Maguiness, Gavin R. Graff, David Boyd, Katrin Beckmann, y Steven Caras. 2009. «Efficacy and Safety of Creon 24,000 in Subjects with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Cystic Fibrosis.» *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (6): 370-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.008>.

Trapnell, Bruce C., Steven D. Strausbaugh, Marlyn S. Woo, Shin-Yir Tong, Steven A. Silber, Andrew E. Mulberg, y Gerhard Leitz. 2011. «Efficacy and Safety of PANCREAZE® for Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Cystic Fibrosis». *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 10 (5): 350-56. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.04.005>.

Waljee, Akbar K., Matthew J. DiMagno, Bechien U. Wu, Philip S. Schoenfeld, y Darwin L. Conwell. 2009. «Systematic Review: Pancreatic enzyme treatment of chronic pancreatitis». *Alimentary pharmacology & therapeutics* 29 (3): 235-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03885.x>.

Whitcomb, David C, Glen A Lehman, Galina Vasileva, Ewa Malecka-Panas, Natalya Gubergrits, Yannan Shen, Suntje Sander-Struckmeier, y Steven Caras. 2010. «Pancrelipase Delayed-Release Capsules (CREON) for Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis or Pancreatic Surgery: A Double-Blind Randomized Trial». *The American Journal of Gastroenterology* 105 (10): 2276-86. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.201>.

Wooldridge, Jamie L., James E. Heubi, Rodolfo Amaro-Galvez, Steven R. Boas, Kathryn V. Blake, Samya Z. Nasr, Barbara Chatfield, et al. 2009. «EUR-1008 Pancreatic Enzyme Replacement Is Safe and Effective in Patients with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency.» *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (6): 405-17. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.07.006>.

IX. ANEXO

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir pancreatina 25,000 (lipasa 25,000 UI, amilasa \geq 18,000 UI, proteasa \geq 1,000 UI) 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:

Diagnostico/ condición de salud	Pacientes con insuficiencia pancreática exocrina moderada a severa
Grupo etario	Pacientes de cualquier edad
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico confirmado por prueba de esteatocrito con valores por encima de 2.0% en población general. En neonatos y niños menores de tres meses se pueden obtener valores de hasta 10.0% y 4.0% respectivamente. - Diagnóstico confirmado por prueba de elastasa fecal con valores de 100 $\mu\text{g/ml/h}$ – 200 $\mu\text{g/ml/h}$ para insuficiencia pancreática exocrina moderada, y < 100 $\mu\text{g/ml/h}$ para insuficiencia pancreática exocrina severa en población general (Castillo et al. 2018).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N°07	<p>Se debe enviar un informe cada seis meses adjuntando la siguiente información clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reporte de seguimiento clínico mensual - Reporte de seguimiento de laboratorio empleando las pruebas de esteatocrito y elastasa fecal. - Reporte de sospecha de reacción adversas a pancreatina
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad inaceptable - Según información de etiqueta del producto.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 28 enero del 2020		Resultado
Estrategia	#1	((("Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh] OR Pancreatic Insufficienc*[tiab] OR Pancreatic exocrine insufficiency [tiab] OR "Shwachman-Diamond Syndrome"[Mesh] OR "Shwachman-Diamond Syndrome"[tiab])))	4084
	#2	((("Pancrelipase"[Mesh] OR Pancrelipas*[tiab] OR "Pancreatin"[Mesh] OR Pancreatin [tiab] OR ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] AND pancreatic) OR ("Enzyme Replacement Therapy"[Mesh] AND pancreatic) OR CREON OR pancreatic Enzyme Supplementatio*[tiab])))	2541
	#3	#1 AND #2	143

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en SCOPUS

Base de datos	SCOPUS (https://www.scopus.com/home.uri) Fecha de búsqueda: 28 enero del 2020		Resultado
Estrategia	#1	TITLE-ABS ("Pancrelipase" OR "Pancreatin" OR "pancreatic Enzyme Replacement Therapy" OR "CREON" OR "pancreatic Enzyme Supplementation")	2793
	#2	TITLE-ABS ("Exocrine Pancreatic Insufficiency" OR "Shwachman-Diamond Syndrome" OR "Pancreatic exocrine insufficiency")	2152
	#3	#1 AND #2	215

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library-OVID

Base de datos	OVID (http://ovidsp.dc2.ovid.com) Fecha de búsqueda: 28 enero del 2020		Resultado
Estrategia	#1	(Pancrelipase or Pancreatin or creon or pancreatic Enzyme Replacement Therapy or pancreatic Enzyme Supplementation).ab.	254
	#2	(Exocrine Pancreatic Insufficiency or Shwachman-Diamond Syndrome or Pancreatic exocrine insufficiency).ab.	173
	#3	#1 AND #2	56