



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 043-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE COLESTIRAMINA EN PACIENTES DE 6
A 18 AÑOS CON DIARREA CRÓNICA CON MALABSORCIÓN DE
ÁCIDOS BILIARES SECUNDARIA A SÍNDROME DE INTESTINO
CORTO (ANATÓMICO O FUNCIONAL) O ENTEROPATÍAS DE
DIVERSA ETIOLOGÍA (ACTUALIZACIÓN)**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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

Setiembre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo- subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Suzanne Pamela Ramírez Lamas - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Ana Beatriz Muñoz Urribarri, médica especialista en Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de colestiramina en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología (Actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 043-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AGREE-II	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM	Diferencia de medias
DR	Diferencia de riesgos
FDA	Food and Administration Drugs
EA	Eventos Adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INS	Instituto Nacional de Salud
MAB	Malabsorción de ácidos biliares
RS	Revisión sistemática

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	12
III. METODOLOGÍA	13
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIÓN	35
VII. RECOMENDACIONES	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	44

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La MAB se presenta en el 1 % de la población y usualmente en pacientes con enfermedad de Crohn o resección ileal. La diarrea crónica es signo de MAB y se define como un aumento en la frecuencia y/o volumen de deposiciones (flujo fecal) en relación con el patrón habitual de defecación para la edad.
- La MAB se clasifica en tres tipos: el tipo 1 es causado por la disfunción ileal y las alteraciones en la reabsorción (enfermedad de Crohn), el tipo 2 es considerada primaria o idiopática, y el tipo 3 considerada secundaria a otras alteraciones gastrointestinales que afectan la absorción, como el crecimiento bacteriano en el intestino delgado, la enfermedad celiaca y la pancreatitis crónica.
- Como parte del manejo de la diarrea crónica por MAB, se tienen a las fórmulas elementales, las modificaciones en la dieta que implican una ingesta < 20 % de grasas de la ingesta calórica diaria, el uso de antidiarreicos como la loperamida y los secuestradores de ácidos biliares intraluminales, entre ellos la colestiramina.
- La FDA no ha aprobado el uso de colestiramina para MAB y la EMA no ha publicado ningún documento que evalúe su uso en Europa.
- En el Perú, la colestiramina cuenta con registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización, con el nombre comercial de Resincolestiramina®. Según su ficha técnica, está indicada en niños desde los seis años para el tratamiento de la diarrea por MAB.
- La colestiramina ha sido previamente evaluada para la población objetivo mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-IETSI-ESSALUD-2016. En dicho dictamen preliminar se concluyó que no se habían llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad de la colestiramina en pacientes pediátricos o adultos con diarrea crónica por MAB. Además, señalaron que ante la evidencia hallada de baja calidad los especialistas expresaron que, según su experiencia, colestiramina representaba una alternativa de tratamiento segura y potencialmente eficaz para esta población.
- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-IETSI-ESSALUD-2016 “Eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares”, publicado en diciembre del 2016.

- La búsqueda de literatura permitió identificar una GPC, una ETS, dos RS y tres estudios cuasiexperimentales, en población adulta, con escasa información en población pediátrica.
- La GPC de la Asociación Canadiense de Gastroenterología emitió recomendaciones condicionales basadas en evidencia de baja y muy baja certeza respecto al uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica por MAB, sin especificar si estas recomendaciones incluyen a la población etaria del presente dictamen.
- La ETS del Instituto Nacional de Salud señaló que los hallazgos sobre la eficacia de la colestiramina en la frecuencia y volumen de las deposiciones de menores de 18 años con diarrea por MAB no fueron concluyentes debido a que no identificó estudios realizados en población pediátrica.
- Las RS de Soares et al. que realizó un metaanálisis de ECA, incluyó dos estudios que evaluaron la eficacia de colestiramina en el cese o mejora de los episodios de diarrea en población de adultos con malabsorción de ácidos biliares. Los autores hallaron que aquellos pacientes que recibieron colestiramina tuvieron mayor probabilidad de cese de la diarrea en comparación con placebo, así como una mayor incidencia de náuseas. Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI identificó un resultado estadísticamente marginal respecto a una mayor probabilidad de dolor abdominal con el uso de colestiramina. Esta RS fue considerada de confianza baja de acuerdo con la evaluación de AMSTAR-2.
- La RS de Wilcox et al. incluyó 30 estudios realizados en adultos, en su mayoría series de casos, de los cuales 23 evaluaron la respuesta clínica a colestiramina en población adulta con MAB. Los autores reportaron que en promedio el 73,8% presentaron cese de la diarrea, el 80,6 % tuvieron una disminución de la frecuencia de las deposiciones, y el 78 % una mejora en la consistencia de las heces. Por otro lado, los autores reportaron que el 11 % de los pacientes no toleró el tratamiento y que entre los eventos adversos más frecuentes se reportaron distensión abdominal, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, borborigmos, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea. Esta RS fue considerada de confianza críticamente baja de acuerdo con la evaluación de AMSTAR-2.
- En cuanto a la evidencia proveniente de las RS, el IETSI consideró que los resultados fueron imprecisos, provinieron de estudios con alto riesgo de sesgo o de series de casos, así como de evidencia indirecta al provenir de estudios realizados en adultos. Esto fue interpretado como un escenario de incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de colestiramina en la población de interés.
- Los estudios cuasiexperimentales fueron considerados como de riesgo de sesgo serio. Todos incluyeron un reducido tamaño de muestra y en su mayoría a

- población adulta con diarrea crónica por MAB. Además, la colestiramina fue aplicada en periodos cortos de seguimiento y de forma concomitante al uso de dietas con triglicéridos de cadenas medias y largas. Los resultados deben ser interpretados con precaución considerando las limitaciones metodológicas del diseño y análisis de los estudios, así como provenir principalmente de pacientes adultos.
- Con base en la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de colestiramina en la institución son los siguientes: i) Actualmente, los pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología reciben la mejor terapia de soporte, la cual consiste en el uso de fórmula elemental parenteral parcial o total y, para aquellos mayores de 12 años, loperamida. ii) Las recomendaciones emitidas por la GPC no especifican estar dirigidas a población pediátrica y se basaron en evidencia de baja y muy baja certeza de la evidencia, lo que se interpreta como un escenario de incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de colestiramina. iii) La ETS realizada por el INS no halló evidencia concluyente que demostrara la eficacia de la colestiramina en la población pediátrica con diarrea crónica por MAB. iv) Las dos RS incluidas fueron consideradas a modo de evidencia indirecta y fueron valoradas de confianza baja y críticamente baja. Si bien una de ellas reporta un resultado a favor de colestiramina en el desenlace de cese de la diarrea en comparación con el placebo, también evidenció mayor probabilidad de náuseas y un resultado marginal sobre mayor probabilidad de dolor abdominal. Por su parte, la otra RS incluyó estudios no comparativos y series de casos que por la naturaleza de su diseño presentan diferentes limitaciones metodológicas. Debido al alto riesgo de sesgo de los estudios seleccionados por ambas RS, la imprecisión de los resultados y que sus resultados provienen de evidencia indirecta, el IETSI considera que no se tendría certidumbre respecto a la eficacia y seguridad del uso de colestiramina. v) Los estudios cuasiexperimentales incluyeron en su mayoría pacientes adultos, un pequeño tamaño de muestra, seguimientos cortos y tuvieron riesgo de sesgo serio para los desenlaces evaluados. Por estos motivos, sus resultados deben ser interpretados con precaución debido a sus limitaciones metodológicas y provenir principalmente de pacientes adultos. vi) En consecuencia, la evidencia recopilada no brinda algún tipo de certidumbre sobre el perfil de eficacia y seguridad del uso de la colestiramina para la población de interés del presente dictamen, que incluye pacientes pediátricos.
 - Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de colestiramina en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-IETSI-ESSALUD-2016 “Eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares” (IETSI 2016). El dictamen preliminar publicado en diciembre de 2016 concluyó que, en el momento de la evaluación, no se habían identificado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica ocasionada por la malabsorción de ácidos biliares, tanto en población pediátrica como adulta. Asimismo, se reportó los resultados de cuatro guías de práctica clínica (GPC), cuyas recomendaciones se sustentan en evidencia de baja calidad metodológica (American Gastroenterological Association 1999; Thomas et al., 2003; Nightingale et al., 2006; Troche et al., 2010); una revisión sistemática (RS) basada en estudios observacionales (Wilcox et al., 2014) y el resumen de un estudio retrospectivo que evaluó la colestiramina en adultos con diarrea crónica acuosa (Marfa et al., 2015). Dichos estudios, reportaron una respuesta al uso de colestiramina en pacientes adultos con malabsorción de ácidos biliares del 70 %, considerando las limitaciones metodológicas al ser estudios observacionales, sin grupo de comparación y con potenciales confusores. La RS de Wilcox et al. reportó eventos adversos leves y controlables como dolor e hinchazón abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, flatulencia, borborigmos, distensión abdominal, estreñimiento e incremento de la severidad de la diarrea.

Además, debido a la escasa información de estudios controlados, se recurrió a la opinión de expertos clínicos, quienes señalaron que el uso de colestiramina se asocia principalmente con eventos adversos leves (constipación y distensión abdominal), los cuales pueden ser manejados mediante ajustes en la dosificación y un monitoreo continuo. Finalmente, se concluyó que, aunque el sustento era de baja calidad y no era posible afirmar con total certeza la eficacia de colestiramina, la evidencia sugería un potencial beneficio del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica en la población pediátrica con malabsorción de ácidos biliares. Cabe señalar que, mediante Carta Circular N.º 219-IETSI-ESSALUD-2028, dicho dictamen quedó sin vigencia, dado que el producto farmacéutico fue aprobado para una condición clínica fuera de etiqueta (off-label).

Posteriormente, en el año 2025, la Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri, especialista en Gastroenterología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en cumplimiento de los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, presentó al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud (IETSI-EsSalud) la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico

colestiramina no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, señalando que la condición clínica solicitada (diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a síndrome de intestino corto) se encuentra actualmente contemplada en la ficha técnica del referido medicamento.

Tras la revisión del expediente y con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO del Dictamen Preliminar N.º 076-IETSI-ESSALUD-2016, se realizó una reunión con la Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri, el Dr. Alex Delgado Godos, especialistas en Gastroenterología Pediátrica, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se estableció la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a: síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología.
Intervención	Colestiramina (dosis respuesta*)
Comparador	Mejor tratamiento de soporte o placebo**
Outcome	Flujo fecal*** Curva pondoestatural Tiempo de destete de nutrición parenteral Respuesta clínica Eventos adversos Calidad de vida Sobrevida global

*La dosis se adaptará de acuerdo con las necesidades y respuesta del paciente hasta la dosis deseada para el control efectivo (BG Pharmaceuticals, 2023).

** (1) Loperamida en pacientes a partir de los 12 años, dosis inicial de 2mg, seguida de 2 mg tras cada deposición, la dosis máxima diaria se relaciona con el peso corporal (dosis de acuerdo a la ficha técnica) (DIGEMID, 2020) uso individualizado por el especialista; (2) Fórmula elemental y/o (3) Nutrición parenteral parcial o total.

*** Evaluado en relación con el volumen y el número de deposiciones por día.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la diarrea crónica por malabsorción de ácidos biliares se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-IETSI-ESSALUD-2016 “Eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares”. En dicho dictamen se señaló que la diarrea crónica constituye el signo principal de la malabsorción de ácidos biliares (MAB), la que se produce por un desbalance en la homeostasis de estos ácidos en la circulación enterohepática (Roberts et al., 2002). En aquellas personas con diagnóstico de MAB, una mayor cantidad de ácidos biliares pasan al colon, donde estimulan la secreción de agua, provocando diarrea (Westergaard 2007).

El síndrome de intestino corto (SIC) en pediatría es una entidad de baja incidencia, con alrededor de 24 casos por cada 100 000 recién nacidos vivos, con una mortalidad reportada del 59-93 % (Wales et al., 2004; Martínez et al., 2011; Ballesteros et al., 2007). Se presenta con mayor frecuencia durante el periodo neonatal asociado a malformaciones del tubo digestivo, prematuridad (< 37 semanas de gestación), cardiopatías congénitas y/o eventos de hipoxia-isquemia intestinal, y en edades posteriores secundario a eventos de isquemia intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y radioterapia (Valdovinos et al., 2012).

La causa más común de SIC es la enterocolitis necrotizante (NEC, por sus siglas en inglés), la atresia intestinal (simple o múltiple), la gastrosquisis, el vólvulo (del intestino medio o segmentario), la enfermedad de Hirschsprung extenso y la enfermedad inflamatoria intestinal (Gutierrez et al., 2011; Javid et al., 2018; Giraldo Villa et al., 2015).

Una reducción crítica en la longitud del intestino y en ausencia de tratamiento se manifiesta con diarrea crónica, deshidratación, desnutrición, deficiencia de nutrientes, deficiencia de electrolitos y alteraciones en el crecimiento (Valdovinos et al., 2012).

La diarrea crónica se define como un aumento en la frecuencia y/o volumen de deposiciones (flujo fecal) en relación con el patrón habitual de defecación para la edad. Volúmenes superiores a 10 g/kg/día en lactantes y a 200 g/m²/día en preescolares y niños mayores, se consideran patológicos (Fernández-Bañares et al., 2016). Respecto a la duración, una diarrea se considera patológica si su duración supera las dos o cuatro semanas, tiempo que varía según diferentes autores (Fernández-Bañares et al., 2016). Existen cuatro mecanismos fisiopatológicos: el osmótico, el secretor, por trastorno de la motilidad, y el inflamatorio (Torres et al., 2023). La etiología es múltiple, tales como causas infecciosas, alteraciones inmunitarias e inflamatorias, insuficiencia pancreática, disfunción hepatobiliar (donde se encuentra la malabsorción de ácidos biliares), entre otras (Costa et al., 2021).

La diarrea crónica es uno de los principales signos de MAB, condición que se estima que se presenta en el 1 % de la población y que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Crohn o con antecedentes de resección ileal. La MAB se clasifica en tres tipos: el tipo 1, asociado a disfunción ileal y las alteraciones en la reabsorción (como en la enfermedad de Crohn); el tipo 2, considerado primario o idiopático; y el tipo 3, secundario a otras alteraciones gastrointestinales que afectan la absorción, como el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la enfermedad celiaca y la pancreatitis crónica (Camilleri 2015).

Además, el diagnóstico de MAB se basa en el método directo de SeHCAT (ácido tauroselcólico [75 selenio]). Un estudio observacional que empleó este método halló una prevalencia de MAB en pacientes con diarrea crónica del 50,9 % (Gracie et al., 2012). Otros métodos diagnósticos son la cuantificación de ácidos biliares en las heces y el

tratamiento empírico con secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina (Camilleri 2015).

Como parte del manejo de la diarrea crónica por MAB, se tienen a las fórmulas elementales, las modificaciones en la dieta que implican una ingesta < 20 % de grasas de la ingesta calórica diaria, el uso de antidiarreicos como la loperamida y los secuestradores de ácidos biliares intraluminales, entre ellos la colestiramina (Marasco et al., 2022). El uso de este medicamento es solo una parte del manejo, debido a que se debe garantizar una adecuada nutrición del paciente afectado, facilitar la adaptación del intestino remanente, controlar la diarrea y minimizar las complicaciones como infecciones, alteraciones metabólicas, entre otras (INSN 2021).

En el dictamen preliminar previamente publicado se seleccionaron guías de práctica clínica (GPC) (AGA 1999; Thomas et al., 2003; Nightingale et al., 2006; Troche et al., 2010), una revisión sistemática (RS) (Wilcox et al., 2014) y un resumen de un estudio retrospectivo que no llegó a publicarse como artículo completo en una revista científica (Ysama et al., 2015). De las cuatro GPC seleccionadas, sólo dos emitieron recomendaciones graduadas relacionadas al uso de colestiramina, una para el uso de colestiramina como método diagnóstico con una recomendación con un bajo nivel de evidencia (Thomas et al., 2003), y la otra respecto a su uso en el manejo de diarrea crónica asociada a MAB, con una recomendación basada en evidencia de bajo nivel (Troche et al., 2010). La RS incluyó mayormente estudios observacionales (Wilcox et al., 2014) y concluyó que la respuesta a la colestiramina estuvo alrededor del 70 % de acuerdo con el promedio de los estudios que emitieron un desenlace sobre respuesta a la terapia (con desenlaces heterogéneos entre estudios). Respecto a los eventos adversos (EA), los autores de la RS reportaron dolor e hinchazón abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, flatulencia, borborigmos, distensión abdominal, estreñimiento e incremento de la severidad de la diarrea.

De esta manera, el IETSI concluyó que a la fecha del dictamen preliminar previo existía escasa evidencia y que las GPC y los estudios incluidos eran de baja calidad metodológica. Por ello, el IETSI consideró que no era posible confirmar con total certeza la eficacia de la colestiramina en la población evaluada. No obstante, el IETSI aprobó el uso de la colestiramina considerando que la evidencia sugería un potencial beneficio de su uso en el tratamiento de la diarrea crónica en la población pediátrica con MAB. Esta decisión consideró fuertemente la experiencia de los pediatras solicitantes, quienes señalaron que la colestiramina representaba una alternativa segura y eficaz a pesar de la escasa evidencia disponible. Luego de esta aprobación, el producto fue discontinuado en noviembre del 2018 debido a que fue aprobado para una condición clínica fuera de etiqueta (IETSI, 2018). No obstante, actualmente la colestiramina cuenta con indicación de diarrea causada por MAB asociada a enfermedad de Crohn, resección intestinal o vagotomía u otras situaciones que provoquen un exceso de ácidos biliares

en el intestino a partir de los seis años según la ficha técnica de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Por este motivo, el objetivo de la presente actualización del dictamen preliminar fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de colestiramina en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con MAB secundaria a: síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La colestiramina es un secuestrador de ácidos biliares formada por resinas digeribles cargadas positivamente y que se unen a los ácidos biliares en el intestino, permitiendo su excreción en las heces en forma de complejos insolubles. La colestiramina es una resina de intercambio aniónico, derivada de un copolímero de estireno y divinilbenceno. Actúa formando complejos iónicos no absorbibles con los ácidos biliares que son excretados con las heces, con ello, una parte de los ácidos biliares producidos en el hígado son eliminados, lo que da lugar a un proceso bioquímico compensatorio a expensas del colesterol circulante en sangre (BG Pharmaceuticals, 2023).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó la comercialización de colestiramina el 9 de julio de 1997 (FDA, 1997) para su uso en hipercolesterolemia y prurito asociado a obstrucción biliar parcial. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicines Agency*) no ha publicado ningún documento que evalúe el uso de colestiramina en Europa (EMA, 2025).

En el Perú, la colestiramina cuenta con registros sanitarios aprobados por la DIGEMID para su comercialización, con el nombre comercial de Resincolestiramina®. Según su ficha técnica, está indicada en niños desde los seis años para el tratamiento de la diarrea por MAB, ya que no se ha establecido eficacia y seguridad en población menor (BG Pharmaceuticals, 2023).

La dosis para niños de entre seis y 12 años debe calcularse en base a una fórmula proporcionada en la ficha técnica (BG Pharmaceuticals, 2023). En mayores de 12 años, se recomienda seguir la posología de adultos que consiste en una dosis de 4 g (un sobre) administrado por vía oral entre tres y seis veces al día (equivalente a 12 a 24 g de colestiramina al día). Cabe destacar que la dosificación se adaptará a las necesidades y respuesta de cada paciente. Para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales potenciales, es deseable comenzar el tratamiento en niños con una dosis diaria baja de colestiramina, luego la dosis se puede incrementar hasta el nivel deseado para un control efectivo. La duración del tratamiento de la diarrea por MAB dependerá del grado de diarrea y de las características de esta. Si no se observa ninguna respuesta en tres días se debe valorar iniciar un tratamiento alternativo. La

colestiramina esta contraindicada en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y en obstrucción biliar completa. Los detalles del registro identificado en la DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de colestiramina en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y estimación de costos de adquisición.

Registro Sanitario y fecha de vigencia	Nombre	Presentación	Titular	Costo por unidad	Costo mensual por paciente
EE12569 23/04/2029	Resincolestiramina®	4 g de polvo para suspensión oral	BG Pharmaceuticals	S/ 16.20*	S/ 1458.00**

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

(*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario (fecha de consulta 10 de setiembre de 2025).

**Este cálculo consideró el costo promedio unitario de cada medicamento, basado en datos del sistema SAP de EsSalud, para un paciente pediátrico de 8 años, con un peso de 25 kg y un tratamiento de 30 días. Se realizó el cálculo considerando la fórmula proporcionada por la ficha técnica la cual requiere del peso del niño y la dosis de colestiramina en pacientes adultos en gramos (se utilizó la dosis máxima en adultos por día). De acuerdo con el cálculo se consideró una dosis diaria de 8,6 g.

En el contexto de EsSalud, los pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a: síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología no cuentan con ningún tratamiento específico dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. No obstante, según los especialistas, parte del manejo es el uso de loperamida (a partir de los 12 años), el uso de fórmula elemental y/o nutrición parenteral parcial o total (NPT). La NPT provee de nutrientes como vitaminas, sulfato de magnesio, zinc, selenio, entre otros, necesarios para el crecimiento de los pacientes. Sin embargo, un uso prolongado (mayor a seis meses) se asociaría a complicaciones como la desnutrición, la hiperalimentación, las infecciones y la trombosis asociadas al catéter venoso central, la colestasis y la enfermedad hepática (Choi et al., 2016). En ese sentido, según el clínico especialista, el uso de colestiramina podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de mejoría clínica y eventos adversos.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de colestiramina en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con MAB secundaria a: síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de colestiramina en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con MAB secundaria

a: SIC (anatómico o funcional) o enteropatía de diversa etiología. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizándose la evidencia proveniente de ECA. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), la *International Database of GRADE Guidelines*, el Scottish Medicines Consortium (SMC), el *Canada's Drug Agency* (CDA), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSa), el repositorio institucional de la DIGEMID y páginas web de sociedades especializadas en gastroenterología, como la *American Gastroenterology association* (AGA), la *Canadian Association of gastroenterology*, *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), la *European society for paediatric research*, la *American Academy of Pediatrics*, y el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) del Ministerio de salud del Perú. Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en el Registro de Ensayos Clínicos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Dial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o de fase II comparativos, que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no identificar ECA y estudios observacionales comparativos en niños se optó por ampliar la búsqueda a población de adultos y se decidió incluir estudios observacionales no comparativos que brindaron evidencia sobre la eficacia de la tecnología evaluada en el grupo etario de interés. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

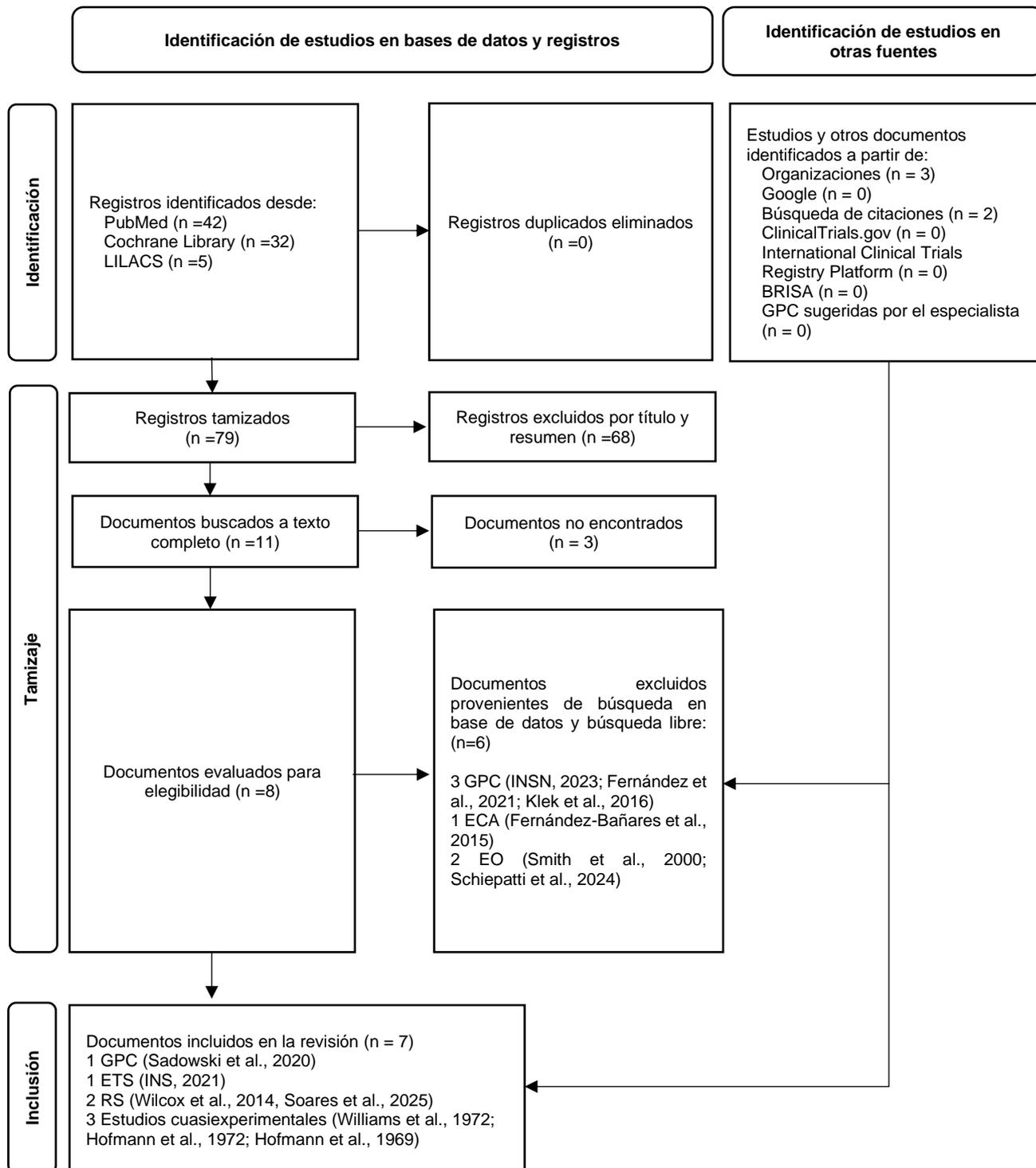
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar

la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas S1, S2 y S3 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para la GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*, para los estudios no aleatorizados y no comparativos se utilizó la herramienta *ROBINS-I*, y para la revisión sistemática se utilizó la herramienta *AMSTAR-2*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia, las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; INS: Instituto Nacional de Salud; INSN: Instituto Nacional de Salud del Niño Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo el 8 de agosto de 2025. Tras el proceso de selección, se incluyó una GPC (Sadowski et al., 2020), que emitió recomendaciones para una población con diarrea por MAB sin especificar si incluyó a la población pediátrica; una ETS que evaluó la tecnología sanitaria y la población de interés; dos RS, la primera, publicada por Soares et al., 2025, incluyó 7 ECA (dos de ellos evaluaron colestiramina en comparación con placebo en adultos), y la segunda RS (Wilcox et al., 2014) incluyó 23 estudios, en su mayoría serie de casos, que reportaron resultados para el desenlace de la respuesta clínica al uso de colestiramina en pacientes adultos con MAB. Ambas RS se consideraron como evidencia indirecta, dado que no se identificaron estudios comparativos en población pediátrica. Con el fin de complementar la evidencia, se incorporaron estudios no comparativos que hayan incluido algún grupo de pacientes del grupo etario de interés para la presente ETS. En este sentido, se añadieron tres estudios cuasiexperimentales (Hofmann et al., 1969; Hofmann et al., 1972; Williams et al., 1972), los cuales incluyeron pacientes con diarrea por MAB desde los 13 años.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia, siguiendo lo indicado en los criterios de legibilidad

Guías de Práctica Clínica

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja: Guía de Práctica Clínica de la Atención, Diagnóstico y Manejo de los pacientes con Síndrome de Intestino Corto y Falla Intestinal (INSN, 2023).
 - Motivo: No realizó una gradación de la evidencia para brindar sus recomendaciones ni presenta o referencia los estudios en los que se basó.
- Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a SIC en pediatría (Fernández et al., 2021)
 - Motivo: Emite recomendación por consenso de expertos. No realizó una gradación de la evidencia para brindar su recomendación.
- Management of acute intestinal failure: A position paper from *the European society for clinical nutrition and metabolism* (ESPEN) (Klek et al., 2016)
 - Motivo: La GPC no describe la metodología empleada en su elaboración, lo cual impide determinar si cumple con los criterios de elegibilidad definidos para la presente ETS, tales como la realización de una búsqueda sistemática de la literatura. Asimismo, no se realizó una gradación formal de la evidencia que respalde la recomendación emitida.

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Randomised clinical trial: colestyramine vs. Hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea (Fernández-Bañares et al., 2015).
 - Evaluó la eficacia de colestiramina comparada con hidroxipropil celulosa, comparador no considerado en la PICO del presente dictamen.

Estudios observacionales

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea (Smith et al., 2000).
 - El estudio evaluó dos secuestradores de ácidos biliares (colestiramina o colestipol), sin diferenciar los resultados obtenidos para cada tratamiento al analizar la respuesta clínica a la terapia.
- Comparison between SeHCAT test and clinical response to cholestyramine in patients with chronic diarrhea and high suspicion of bile acid malabsorption: A single-center prospective study (Schiepatti et al., 2024).
 - Evaluó la respuesta clínica a la colestiramina en pacientes adultos con diarrea crónica funcional y alta sospecha de MAB, no tuvo grupo comparador.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea (Sadowski et al., 2020)

La GPC de la Asociación Canadiense de Gastroenterología (CAG, por sus siglas en inglés) tuvo el objetivo de emitir recomendaciones para el manejo de la diarrea por MAB (Sadowski et al., 2020). De esta manera, la CAG sugirió el uso de la colestiramina en lugar del no tratamiento en pacientes con diarrea por MAB para la inducción de una respuesta clínica (Recomendación condicional, evidencia de bajo nivel)¹. Esta recomendación se basó en dos estudios. El primero, fue un ECA que comparó colestiramina con celulosa hidroxipropil en el que no se hallaron diferencias estadísticas en la remisión clínica² entre ambos tratamientos (53,8 % versus 38,4 %; $p = 0,43$), pero sí hubo una mejora estadísticamente significativa en la disminución del número de heces acuosas por día ($-92,4 \% \pm 3,5 \%$ versus $-75,8 \% \pm 7,1 \%$; $p = 0,048$) (Fernández-Bañares et al., 2015). El segundo estudio fue una RS que incluyó 23 estudios (series de

¹ Recomendación condicional: los efectos deseables de una intervención no superan los efectos indeseables o son menos seguras, ya sea por evidencia de baja calidad o porque la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables están estrechamente equilibrados. Evidencia de bajo nivel: es muy probable que investigaciones futuras tengan un impacto importante en la certeza de la estimación del efecto.

² Definida como la presencia de menos de tres deposiciones/día durante 1 semana, con menos de una deposición acuosa/día.

casos prospectivos y estudios retrospectivos) con 801 pacientes sobre el manejo de diarrea crónica debido a MAB para evaluar la respuesta de colestiramina. Los autores de la RS hallaron una respuesta al tratamiento en el 70 % de los pacientes y mantuvieron la respuesta clínica durante el seguimiento. Además, los autores de la RS concluyeron que los EA presentados se podrían clasificar como leves y controlables (dolor e hinchazón abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, flatulencia, borborigmos, distensión abdominal, estreñimiento e incremento de la severidad de la diarrea, sin mencionar la frecuencia) y reportaron una discontinuación de tratamiento por cualquier EA entre un 4 a 46 % (Wilcox et al., 2014).

Adicionalmente, la CAG sugiere que en pacientes con MAB que reciben tratamiento empírico con secuestradores de ácidos biliares, se debe utilizar una titulación gradual de la dosis diaria para minimizar los efectos secundarios (Declaración de buena práctica clínica³). Al respecto, la CAG cita dos estudios (Wilcox et al., 2014; Orekoya et al., 2015) en los que colestiramina se inicia a dosis de 2 hasta 4 g/día, basados en la respuesta del paciente. El primero de ellos reportó que los estudios iniciaron con dosis de 4 g/día con un máximo de 36 g/día, mientras que el segundo reportó que los pacientes recibieron dosis iniciales de 2 a 4 g/día que se fue titulando hasta un máximo de 24 g/día según la respuesta clínica de los pacientes. Por otro lado, en pacientes con enfermedad de Crohn con afectación ileal extensa o resección, la CAG sugiere no utilizar secuestradores de ácidos biliares (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)⁴.

La CAG señala que, hasta su fecha de búsqueda (año 2017), no existían estudios a largo plazo que evalúen la seguridad de la colestiramina en pacientes con resección ileal extensa. No obstante, referencian una serie de casos de nueve pacientes, tres de ellos con resección ileal mayor de 100 cm y esteatorrea mayor de 20 g/día y reportan que el uso de colestiramina disminuyó discretamente la diarrea, pero aumentó la esteatorrea con una pérdida calórica importante (Hofmann et al., 1972).

Por otra parte, la CAG sugiere intentar una dosificación intermitente a demanda en pacientes que responden al tratamiento y que pasen a la fase de mantenimiento (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)⁴. Asimismo, la CAG sugiere que quienes no toleran ningún secuestrador de ácidos biliares usen agentes antidiarreicos (e.g. loperamida) para la terapia sintomática a largo plazo (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)⁴.

Además, la CAG sugiere utilizar agentes antidiarreicos alternativos en lugar de ningún tratamiento para la terapia sintomática a largo plazo en pacientes con diarrea por MAB

³ El grupo de consenso afirmó que estas recomendaciones eran clínicamente evidentes y que la recopilación y evaluación GRADE de la evidencia para estas afirmaciones no constituía un buen uso de los recursos.

⁴ Recomendación condicional: los efectos deseables de una intervención no superar los efectos indeseables o son menos seguras, ya sea por evidencia de baja calidad o porque la evidencia sugiere que los efectos deseables e indeseables están estrechamente equilibrados. Evidencia de certeza muy baja: cualquier estimación del efecto es muy incierta.

que no pueden tolerar secuestradores de ácidos biliares (recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja)⁴. Al respecto, la CAG señala que al momento de la elaboración de la GPC no se encontraron estudios que evaluaran sistemáticamente la efectividad de otros agentes antidiarreicos en pacientes con MAB que no toleran secuestradores de ácidos biliares. No obstante la CAG citó estudios de cohorte que evaluaron a la loperamida como tratamiento de primera línea y consideró que fue difícil estimar su efectividad debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes, los diseños de los estudios y las mediciones de los desenlaces (Smith et al., 2000; Yeoh et al., 1993).

Análisis crítico

Esta GPC tuvo limitaciones metodológicas según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE II (Tabla S4). Respecto a las limitaciones metodológicas, sólo se consideró literatura publicada en inglés, lo que pudo limitar el acceso a estudios publicados en otros idiomas. Además, si bien hay una relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia en la que se basa, las recomendaciones son condicionales y el nivel de evidencia es baja o muy baja. Esto significa que la estimación del efecto de la intervención es en algunos casos incierta. Además, las fortalezas y limitaciones de la evidencia no están claramente descritas. Por otro lado, la CAG no especifica que las recomendaciones apliquen para una población pediátrica, aunque se debe considerar que los estudios citados por la CAG fueron realizados en su mayoría en adultos. Además, la CAG no describe un procedimiento para su actualización, ni menciona que su GPC haya sido revisada por expertos antes de su publicación. Finalmente, la CAG indicó que el financiamiento provino de subvenciones por parte de dos instituciones no relacionadas con la fabricación de colestiramina y que ninguna influyó en el desarrollo de la GPC. Respecto a los conflictos de interés, dos de seis autores (33,3 %) reportaron ser consultores y parte del comité asesor de la farmacéutica que comercializa la tecnología evaluada. Sin embargo, la CAG no reportó cómo manejó dicho conflicto de interés. Para la toma de decisión de la presente ETS se debe considerar que los estudios en los que se basan sus recomendaciones fueron realizados en población adulta y tuvo una certeza baja o muy baja de la evidencia.

Eficacia y seguridad de colestiramina para el tratamiento de diarrea por malabsorción de ácidos biliares secundaria a resección ileal en población pediátrica (INS 2021)

La ETS del Instituto Nacional de Salud (INS) publicada en 2021, tuvo el objetivo de describir la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de colestiramina comparado con placebo, colestipol, colesevelam y dietas modificadoras o suplementos dietéticos para el tratamiento de diarrea por MAB secundaria a resección ileal por cualquier causa en pacientes menores de 18 años (INS 2021). El INS concluyó que no identificaron estudios en población pediátrica, por este motivo, incluyeron cuatro estudios primarios

(Hofmann y Poley 1969; 1972; Williams y Dickson 1972; Jacobsen et al., 1985), seis GPC (Fernández et al., 2021; Sadowski et al., 2020; Klek et al., 2016; Shatnawei et al., 2010; Nightingale et al., 2006; «American Gastroenterological Association Medical Position Statement» 2003) y una ETS (IETSI-2016). Todos ellos fueron realizados en población adulta y fueron considerados como evidencia indirecta.

El INS señaló que los estudios incluidos presentaban un alto riesgo de sesgo, caracterizado por una muestra pequeña de participantes, el corto periodo de seguimiento y la ausencia de aleatorización en la asignación o en el orden de las intervenciones. Dos estudios reportaron una reducción en la frecuencia de las deposiciones y volumen fecal (Williams et al., 1972; Jacobsen et al., 1985), mientras que otros dos estudios mostraron una reducción estadísticamente significativa solo en pacientes con resección ileal < 100 cm, y un efecto limitado o nulo en pacientes con resección ileal extensa (> 100 cm) (Hofmann et al., 1969; Hofmann et al., 1972). Ningún estudio reportó resultados para el desenlace de eventos adversos.

Por otra parte, el INS incluyó seis GPC, sólo una elaborada para población pediátrica (Fernández et al., 2021). Estas GPC no fueron concluyentes con las recomendaciones emitidas debido a que sólo una de la seis GPC incluidas realizó una gradación de la evidencia para la formulación de las recomendaciones e hizo referencia a la evidencia en la que se basó (Sadowski et al., 2020). Dicha GPC también ha sido incluida en el presente dictamen de ETS. Adicionalmente, el INS incluyó una ETS desarrollada por el IETSI (IETSI, 2016) que aprobó la tecnología sanitaria en 2016, pero que posteriormente dicha aprobación fue revocada por ser una indicación fuera de etiqueta (IETSI, 2018). Por otro lado, el INS no identificó evaluaciones económicas.

Con esta evidencia, el INS mencionó que la eficacia de la colestiramina no fue concluyente respecto a los desenlaces de frecuencia y volumen de deposiciones. Adicionalmente, el INS señaló que los estudios primarios incluidos no informaron resultados sobre la seguridad del uso de colestiramina. Además, el INS mencionó que los estudios incluidos no reportaron sus fuentes de financiamiento y los conflictos de interés de sus autores. Cabe destacar que tres de los cuatro estudios incluidos por el INS fueron considerados como parte de la evidencia del presente dictamen de ETS (Hofmann et al., 1969; Hofmann et al., 1972; Williams et al., 1972), mientras que el cuarto estudio no fue seleccionado (Jacobsen et al., 1985) debido a que utilizó una presentación distinta de colestiramina (en tabletas). Además, la GPC seleccionada por el INS también fue incluida en el presente dictamen de ETS.

Análisis crítico

Es importante destacar que el INS señaló que no identificó ningún estudio en población pediátrica por lo que los estudios y GPC incluidas en la revisión fueron considerados como evidencia indirecta. A pesar de ello, el INS no pudo emitir una conclusión respecto

al uso de colestiramina para los desenlaces de frecuencia y volumen de deposiciones debido a la incertidumbre al no contar con evidencia científica que respalde su uso. Para ello, el INS utilizó herramientas estandarizadas para la evaluación de la evidencia mencionando que los hallazgos sobre la eficacia de la colestiramina no fueron claros. En suma, la ETS del INS no pudo emitir una recomendación/decisión sobre la eficacia y seguridad de la colestiramina en una población pediátrica con MAB.

Efficacy of Bile Acid Sequestrants in the Treatment of Bile Acid Diarrhea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Soares et al., 2025)

La RS de Soares et al., publicada en 2025, incluyó un metaanálisis de ECA en el que se compararon los secuestradores de ácidos biliares frente al placebo en pacientes con diagnóstico de MAB (Soares et al., 2025). El desenlace principal fue el cese o la mejora de los episodios de diarrea. Los desenlaces secundarios incluyeron la eficacia en la reducción de la frecuencia diaria de las deposiciones líquidas, la mejora de la consistencia fecal y la disminución de los episodios de urgencia de diarrea. Además, se evaluaron resultados de seguridad que incluyeron náuseas, dolor abdominal o cualquier otro efecto secundario. Los autores realizaron su búsqueda hasta junio del 2024. Los autores incluyeron siete ECA con un total de 311 pacientes y evaluaron cuatro diferentes secuestradores de ácidos biliares. De estos, dos estudios evaluaron el uso de colestiramina versus placebo e incluyeron un total de 18 pacientes que recibieron la intervención. La edad media de los participantes incluidos en la RS fue de 46,7 años, cuya MAB tuvo como causas principales el síndrome posvagotomía, la enfermedad de Crohn, el MAB idiopático, la diarrea inducida por alimentación enteral y el síndrome del intestino irritable. En los estudios que evaluaron específicamente el uso de colestiramina, sólo uno de ellos reportó la edad media de los participantes, que fue de 46,8 años. Los autores señalaron que la calidad metodológica de los estudios fue evaluada mediante la herramienta RoB 2 de Cochrane. De los siete estudios incluidos, cinco fueron considerados con bajo riesgo de sesgo, mientras que en dos (aquellos que evaluaron específicamente el uso de colestiramina) se identificaron algunas preocupaciones en la evaluación del riesgo de sesgo. En el presente dictamen se reportarán únicamente los resultados de estos últimos estudios (Allan y Russell 1977; Duncombe et al., 1977).

Los autores reportaron que los pacientes que recibieron colestiramina tuvieron 2,68 veces más probabilidad de cese de la diarrea en comparación con los pacientes que recibieron placebo (riesgo relativo [RR]: 2,68; IC 95 %: 1,25 a 5,71; $I^2 = 0$ %), resultado que fue estadísticamente significativo. Además, los autores hallaron una mayor incidencia de náuseas con el uso de colestiramina en comparación con el placebo (RR: 6,30; IC 95 %: 1,29 a 30,87; $I^2 = 0$ %). Este resultado también fue estadísticamente significativo.

Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI realizó un MA utilizando los valores reportados en la RS, efectuando nuevamente el análisis respecto a los eventos adversos (náuseas y dolor abdominal) en los ECA que tuvieron como intervención a colestiramina. Los desenlaces se expresaron como riesgo relativo (RR) y diferencias de riesgos (DR), aplicando el método de Mantel-Haenszel. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 . El análisis se realizó con el software RevMan versión 5.4.

En el MA de los EA que comparó colestiramina con placebo, se halló una DR de 0,44 (IC 95 %: 0,19 a 0,69; $P = 0,0006$; $I^2 = 0$ %), lo que significa que, por cada 100 pacientes tratados, 44 pacientes adicionales presentarán náuseas con colestiramina respecto a placebo (Figura S1). Por otro lado, se halló que el uso de colestiramina presentó una mayor probabilidad de presentar dolor abdominal en comparación con el placebo, con un RR de 3,33 (IC 95 %: 0,77 a 14,34; $I^2 = 0$ %) (Figura S2) y una DR de +0,27 (IC 95 %: -0,00 a +0,54; $I^2 = 6$ %). Este último estimado significa que, por cada 100 pacientes tratados, 27 pacientes adicionales presentarán dolor abdominal con colestiramina respecto al placebo (Figura S3). Es importante señalar que este resultado fue estadísticamente significativo de manera marginal, con un amplio intervalo de confianza.

Análisis crítico

Respecto al análisis crítico y de acuerdo con la evaluación de AMSTAR-2, la RS fue considerada de confianza baja (Tabla S5). Esta valoración se debe a que los autores no describieron si evaluaron o discutieron el riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar los resultados, criterio crítico de la herramienta. Los autores reportaron la fuente de financiamiento de cada estudio y no señalaron que esta influyera en los resultados emitidos. Además, los autores de la RS no reportaron conflictos de interés.

Por su parte, el equipo técnico de IETSI realizó la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA que evaluaron colestiramina, empleando la herramienta RoB 1. Se identificó que, además de lo reportado por los autores de la RS (sesgo poco claro respecto a la generación de la secuencia aleatoria), también existía un sesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación y en la notificación de los resultados para ambos estudios. De manera adicional, el estudio de Allan et al. presentó un riesgo de sesgo poco claro en el cegamiento de participantes y del personal, mientras que el estudio de Duncombe et al. lo tuvo también en el cegamiento de los evaluadores del desenlace. Por estos motivos, el IETSI consideró que ambos estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo (Tabla S6).

Además, es importante mencionar que los resultados de los desenlaces evaluados por la RS tuvieron amplios intervalos de confianza, especialmente para los EA. Esto conlleva a resultados imprecisos que pudieron haber ocurrido producto del azar y que nuevos

estudios con mayor tamaño de muestra o mayor número de eventos pueden brindar resultados diferentes. Adicionalmente, la evidencia de ambos estudios meta analizados provienen de población adulta, lo que conlleva al uso de evidencia indirecta. Esto es relevante dado que la población de interés para la presente ETS son niños, quienes pueden presentar diferencias en la farmacocinética, de tolerancia al medicamento, de dosis y esquemas terapéuticos. Debido al alto riesgo de sesgo de los estudios, la imprecisión de los resultados y que estos provienen de evidencia indirecta, se consideró un escenario de incertidumbre con el que no sería posible concluir respecto a la eficacia y seguridad de la colestiramina para la población de interés.

Systematic Review: The Management of Chronic Diarrhoea Due to Bile Acid Malabsorption (Wilcox et al., 2014)

La RS de Wilcox (Wilcox et al., 2014) tuvo por objetivo resumir la evidencia de los diferentes tratamientos disponibles para pacientes con MAB, destacando su impacto en los resultados clínicos, la tolerabilidad y los efectos secundarios asociados. Los autores realizaron su búsqueda desde enero de 1980 hasta junio del 2013. Los autores incluyeron 30 estudios (1 ECA, 16 series de casos prospectivas, 12 series de casos retrospectivas y 1 artículo que comparó data retrospectiva y prospectiva), con un total de 1241 pacientes. La RS evaluó la respuesta clínica a colestiramina, colestipol, colesevelam, hidróxido de aluminio y ácido obeticólico. Los estudios que evaluaron la respuesta clínica a la colestiramina fueron 23, pero el desenlace fue evaluado de manera heterogénea debido a que las definiciones incluyeron reducción en la frecuencia de los movimientos intestinales, consistencia de las heces, mejora en la calidad de vida, síntomas abdominales, o cese de la diarrea. En el presente dictamen reportaremos los resultados de aquellos estudios que definieron la respuesta clínica como cese de la diarrea, mejora en la consistencia de las heces y reducción en la frecuencia de las deposiciones debido a que son los desenlaces de interés para el presente dictamen.

En aquellos estudios que reportaron cese de la diarrea, la respuesta al tratamiento tuvo un promedio de 73,8 % (rango del 63 % al 100 %) (Fernández-Bañares et al., 2007; Ford et al., 1992; Sciarretta et al., 1986; Eusufzai et al., 1993; Menon et al., 2011). En los estudios que reportaron disminución de la frecuencia de las deposiciones, la respuesta al tratamiento tuvo un promedio 80,6 % de (rango del 67 % al 95 %) (Borghede et al., 2011; Ung et al., 2000; Sciarretta et al., 1987; Rudberg et al., 1996; Cramp et al., 1996; Niaz et al., 1997; Sinha et al., 1998). En los estudios que reportaron mejora en la consistencia de las heces la repuesta al tratamiento tuvo un promedio del 78 % (rango del 63 al 93 %) (Williams et al., 1991; Fernandez-Bañares et al., 2001).

En relación con los EA, el 11 % (n de pacientes = 86) no toleró el tratamiento. Los estudios incluidos en la RS reportaron distensión, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia y borborigmos entre 4 y 45 % (n de estudios = 4), náuseas y vómitos entre 4 y 46 % (n de estudios = 4), estreñimiento entre un 4 y un 46 % (n de estudios = 6) y diarrea de

gravedad creciente entre un 4 a un 20 % (n de estudios = 3), estos síntomas fueron variables entre los estudios.

Análisis crítico

Respecto al análisis crítico, y de acuerdo con la evaluación realizada mediante la herramienta AMSTAR-2, se consideró a la RS como de confianza críticamente baja (Tablas S5). Esta calificación se sustentó en diversas limitaciones metodológicas: los autores no reportaron que los métodos de la revisión se establecieron antes de realizar la RS, no proporcionaron la lista de estudios excluidos ni justificaron las exclusiones, y no evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos ni evaluaron su impacto en los resultados. Asimismo, se identificó que los autores incluyeron estudios de diferente calidad metodológica (ECA, series de casos prospectivas, series de casos retrospectivas) sin brindar una justificación para ello y que existió una importante heterogeneidad en la definición del desenlace de respuesta al tratamiento con el uso de colestiramina entre los estudios. Adicionalmente, los estudios sólo incluyeron población adulta por lo que no representa a la población del presente dictamen siendo considerado como evidencia indirecta. Por todo lo anterior, los resultados de la RS deben considerarse exploratorios y ser interpretados con cautela, tomando en cuenta las limitaciones metodológicas descritas.

Cholestyramine and Medium-Chain Triglyceride in Prolonged Management of Patients Subjected to Ileal Resection or Bypass (Williams et al., 1972)

Un estudio cuasiexperimental de tipo cruzado (*crossover*), tuvo por objetivo evaluar la eficacia de la colestiramina en pacientes con diarrea crónica y esteatorrea. Los autores enrolaron 11 participantes (4 varones y 7 mujeres) de 14 a 60 años con diarrea crónica incapacitante y esteatorrea después de resección ileal o bypass, los cuales fueron seguidos durante un año en un hospital general (Williams et al., 1972). La longitud del íleon resecado fue menor de 65 cm en nueve casos y ocho de los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica tenían antecedente de enfermedad de Crohn. Como parte de la PICO planteada en el presente dictamen de ETS, sólo dos participantes cumplen con los criterios de edad de nuestra población de interés: una participante de 14 años con diagnóstico de mielomeningocele que fue sometida a ilectomía y otra participante de 18 años con diagnóstico de ileítis regional sometida a una colectomía e ilectomía parcial. El contenido de grasa en las heces fue determinado por el método de Vogel y Zieve⁵.

El estudio fue desarrollado en tres periodos, cada uno de tres días, en los que se registraron el número de deposiciones, su peso y el contenido de grasa. En el período 1 (control), se administró a los pacientes una dieta de 2000 calorías que contenía 50 g de triglicéridos de cadena larga (TCL) por día. En el período 2, se añadió colestiramina

⁵ Se utiliza para determinar el contenido de grasa al extraer una alícuota de 75 g de heces de 3 días con un disolvente graso.

4 g tres veces al día. En el período 3, se administró triglicéridos de cadena media (TCM) y lactosa (Portagen® 23 g) en lugar de 20 g de grasa y se continuó con colestiramina. Luego hubo un seguimiento de cinco pacientes hasta los 11 meses.

Se identificó que siete pacientes sólo tenían diagnóstico de diarrea y esteatorrea, dos sólo ileítis y tres presentaron intolerancia a la lactosa. Para el presente dictamen de ETS sólo se consideraron los resultados de estos siete pacientes debido a que eran los de interés para la PICO del presente dictamen de ETS. En dichos pacientes, la adición de colestiramina a la dieta redujo o eliminó la diarrea. Las deposiciones fueron formadas o semi formadas, cesaron los cólicos abdominales y el tenesmo. A continuación, se presentan los resultados de los desenlaces de deposiciones por día y peso fecal:

- **Número de deposiciones por día:** En el periodo 1 (control con TCL) la media del número de deposiciones por día fue de 4,6, en el periodo 2 (uso de colestiramina) fue de 2,3 y en el periodo 3 (agrega TCM y lactosa) de 1,2. Según los autores, la sustitución de parte de la grasa de la dieta por TCM y lactosa redujo el número de deposiciones ($p < 0,001$). No obstante, el equipo técnico del IETSI calculó una diferencia de medias (DM) de +2,3 deposiciones (IC 95 % - 0,85 a +5,45; $p = 0,14$)⁶ entre los resultados del periodo 1 (control) y el periodo 2 (uso de colestiramina). Este resultado fue no estadísticamente significativo, lo que indicó que no hubo diferencias entre ambos grupos. Al observar que ambos desenlaces no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, lo que difería de los valores p reportados por los autores, se calculó el valor p con pruebas no paramétricas asumiendo una distribución no normal y un pequeño tamaño de muestra. El resultado continuó mostrando que no hubo diferencias entre ambos grupos para el número de deposiciones ($p = 0,05$)⁷. Además, el equipo técnico de IETSI calculó la diferencia de medias entre el periodo 1 (control con TCL) y el periodo 3 (agrega TCM y lactosa) hallando una DM de +3,4 deposiciones (IC 95 % +0,24 a +6,55; $p = 0,04$)⁸, resultado estadísticamente significativo que indicó que hubo diferencias entre el control con TCL y la colestiramina con TCM y lactosa.
- **Peso fecal:** Respecto al peso fecal, en el periodo 1 (control con TCL) la media fue de 568 g, en el periodo 2 (uso de colestiramina) de 394 g y en el periodo 3 (agrega TCM y lactosa) de 263 g. Según los autores, la sustitución de parte de la grasa de la dieta por TCM y lactosa redujo el peso de las deposiciones ($p = 0,0036$). No obstante, el equipo técnico del IETSI halló una diferencia de medias entre el periodo 1 (control) y el periodo 2 (uso de colestiramina) de

⁶ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando ttesti 7 4.6 3.6 7 2.3 1.3 en el software Stata 18.0.

⁷ El valor p fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando ranksum en el software Stata 18.0.

⁸ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando ttesti 7 4.6 3.6 7 1,2 1.3 en el software Stata 18.0.

+174 g (IC 95 % -309,4 a +657,4; $p = 0,45$)⁹, que no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Adicionalmente, se calculó el valor p con pruebas no paramétricas asumiendo una distribución no normal y un pequeño tamaño de muestra. El resultado continuó mostrando que no hubo diferencias entre ambos grupos para el peso de deposiciones ($p = 0,71$)¹⁰. Finalmente, el equipo técnico de IETSI calculó la diferencia de medias entre el periodo 1 (control con TCL) y el periodo 3 (agrega TCM y lactosa) para el desenlace de peso de las deposiciones hallando una DM de +346 g (IC 95 % -80,15 a +772,15; $p = 0,10$)¹¹, resultado no estadísticamente significativo, lo que indicó que no hubo diferencias entre ambos grupos.

Entre los meses 4 y 11 se realizó nuevamente el estudio en cinco pacientes, cuatro de los cuales corresponden a la población de interés para el presente dictamen. Los autores reportaron descriptivamente que en tres pacientes que recibieron la dieta con TCL y colestiramina:

- **Número de deposiciones por día:** Los autores reportaron que el paciente 1 redujo el número de deposiciones de 5 a 2, mientras que el paciente 3 redujo el número de deposiciones de 2 a 1/3 entre el periodo en el que recibieron la dieta con TCL y el periodo en el que recibieron la dieta con TCL, TCM y colestiramina.
- **Peso fecal:** Los autores reportaron que el paciente 1 presentó una reducción del peso fecal de 435 g a 102 g, mientras que el paciente 2 de 228 g a 21 g entre el periodo en el que recibieron la dieta con TCL y el periodo en el que recibieron la dieta con TCL, TCM y colestiramina.

Sin embargo, estos resultados no provinieron de mediciones comparadas con pruebas de hipótesis y fueron meramente descriptivas para la PICO de interés de la presente ETS.

Análisis crítico

Al realizar la evaluación crítica, el estudio fue considerado como riesgo de sesgo serio según la herramienta ROBINS-I (Tabla S7). Esto debido a que hubo potencial confusión debido a que no se consideraron comorbilidades de los pacientes (como resección intestinal, intolerancia a la lactosa e ileítis) que pudo afectar la respuesta a las diferentes intervenciones. Además, el estudio no fue cegado y no fue aleatorizado. Adicionalmente, hubo un potencial sesgo de selección debido a que no se describen los criterios de inclusión y exclusión lo que pudo resultar en que los pacientes seleccionados no sean

⁹ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 7 568 490.3 7 394 322.8` en el software Stata 18.0.

¹⁰ El valor p fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ranksum` en el software Stata 18.0.

¹¹ El valor de la DM fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `ttesti 7 568 490.3 7 222 165.5` en el software Stata 18.0.

representativos de la población. Por otro lado, si bien se describen las intervenciones recibidas por los pacientes, hubo un periodo en que los pacientes pudieron ajustar la dosis de colestiramina según la respuesta clínica y la presencia de eventos adversos, lo que pudo haber llevado a desviaciones de la intervención que impacten en los resultados del estudio. Con respecto a los datos faltantes, los autores mencionaron que solo 5 de los 11 pacientes inicialmente enrolados fueron evaluados nuevamente sin brindar el motivo por el que no incluyeron al resto de los participantes. Por otra parte, no se tuvo acceso al protocolo por lo que no fue posible evaluar el sesgo de reporte selectivo de resultados.

Adicionalmente, los autores mencionan que en cada periodo se agregó algo nuevo, sea colestiramina, TCM o lactosa, lo que no permite conocer el efecto aislado de la colestiramina. Por ello, no declararon si hubo un periodo de lavado entre intervenciones lo que hubiera permitido conocer el efecto de la intervención de interés para la pregunta PICO en comparación con un mejor tratamiento de soporte. Además, el estudio tuvo una muestra reducida de participantes, los autores no reportaron resultados de eventos adversos y el periodo de seguimiento fue corto debido a que las intervenciones se brindaron durante periodos de 3 días (en dos momentos distintos) y en un seguimiento de hasta 11 meses. Es importante señalar que se desconocen las fuentes de financiamiento o el conflicto de intereses de los autores. Asimismo, los autores no detallaron cómo se realizó el análisis estadístico. Si bien los autores concluyen que los resultados fueron estadísticamente significativos a favor del uso de colestiramina para el número de deposiciones por día y peso de las heces, esto no fue corroborado cuando el equipo técnico del IETSI realizó el cálculo de la DM debido a que los resultados entre grupos fueron similares.

Cholestyramine Treatment of Diarrhea Associated with Ileal Resection (Hofmann et al., 1969)

Estudio cuasiexperimental que tuvo por objetivo reportar el efecto de la administración de la colestiramina en la diarrea de pacientes con antecedente de resección ileal (Hofmann et al., 1969). El estudio incluyó 20 pacientes (12 mujeres y 8 varones) con edades entre 13 y 68 años, con diarrea secundaria a resección ileal, de los cuales únicamente uno correspondió al grupo pediátrico (13 años). Los diagnósticos de base fueron diversos, incluyendo trombosis mesentérica, sangrado gastrointestinal, tumor carcinoide, enteritis actínica, obstrucción mecánica, hemangiomas y enteritis regional. Todos los pacientes fueron sometidos a resección ileal, de los cuales 12 tuvieron una resección menor de 100 cm (20-90 cm) y 8 una resección mayor o igual a 100 cm (100-230 cm). Además, los autores mencionan que el seguimiento fue realizado a pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Los desenlaces evaluados consistieron en analizar los cambios en la frecuencia diaria de deposiciones y la reducción del volumen de materia fecal, de acuerdo con la

resección ileal considerando si era menor o mayor a 100 cm. El estudio se dividió en tres periodos (placebo, colestiramina, placebo) con 6 días de duración cada uno y los pacientes fueron aleatorizados para recibir los tratamientos del estudio. Los autores definieron la respuesta como una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la frecuencia y/o el volumen de la materia fecal durante el periodo de administración de colestiramina.

Los autores reportaron que en los pacientes con antecedente de resección ileal < 100 cm, 10 de 12 pacientes presentaron una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia de deposiciones ($p < 0,05$) durante el tratamiento con colestiramina, comparado con los periodos en que recibieron placebo. Además, respecto al volumen de la materia fecal, se halló que cuatro de seis pacientes tuvieron una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Por otro lado, los autores hallaron que en los ocho pacientes con > 100 cm de íleon resecao, el tratamiento con colestiramina no produjo una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de deposiciones comparado con placebo. Respecto al volumen fecal, que fue evaluado en 3 de los 8 pacientes, tampoco se halló una reducción estadísticamente significativa en ningún participante comparado con placebo.

Análisis crítico

Al realizar el análisis crítico, el estudio fue considerado con riesgo de sesgo serio según la herramienta ROBINS-I (Tabla S7). Esto debido a que presentó potencial confusión, los autores no describieron la aleatorización, no hubo un periodo de lavado entre la administración de estos y no hubo un ajuste por comorbilidades presentadas como la extensión de la resección ileal o las terapias concomitantes recibidas. Por otro lado, hay un potencial sesgo de selección dado que no se describen claramente los criterios de inclusión y exclusión. Además, no se tuvo acceso al protocolo por lo que no fue posible evaluar si hubo sesgo en el reporte selectivo de los resultados. Adicionalmente, no se describen los resultados de EA, se tuvo un tamaño de muestra pequeño y solo un paciente representó a la población PICO del presente dictamen de ETS, por lo que la representatividad de los resultados se ve afectada. Por otro lado, no se encontró ninguna medida de efecto más allá de los valores p ni tampoco fue posible calcularlas dado que no se encontraron los datos suficientes para ello. Esto es relevante dado que permite una interpretación de la magnitud de la probabilidad del desenlace, además que permite evaluar la precisión de los resultados mediante el intervalo de confianza. Adicionalmente, se desconocen las fuentes de financiamiento o los conflictos de interés de los autores debido a que no fueron declarados.

Por estos motivos, los resultados del estudio deberían de ser interpretados con sus diferentes limitaciones metodológicas. Además, al no presentar medidas de efecto ni

haber sido posible calcularlas, los resultados no podrían ser utilizados para un proceso de toma de decisión de una ETS.

Role of Bile Acid Malabsorption in Pathogenesis of Diarrhea and Steatorrhea in Patients with Ileal Resection: I. Response to Cholestyramine or Replacement of Dietary Long Chain Triglyceride by Medium Chain Triglyceride (Hofmann et al., 1972)

El estudio cuasiexperimental de Hoffman et al., 1972 tuvo como objetivo caracterizar el metabolismo de los ácidos biliares en pacientes con resección ileal y definir el rol de la alteración de los ácidos biliares en la diarrea y esteatorrea presente en los pacientes (Hofmann y Poley 1972). El estudio incluyó 9 pacientes (5 mujeres y 4 varones) con edades entre 13 y 60 años (un paciente de 13 años), con antecedentes de enteritis regional, obstrucción mecánica, carcinoide y hemangiomas. Todos los pacientes fueron sometidos a resección ileal, seis pacientes tuvieron una resección ileal pequeña o menor a 100 cm y esteatorrea leve (grupo C); y tres con una resección ileal extensa o mayor a 100 cm (grupo D). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento, pero no hubo cegamiento. Las intervenciones brindadas fueron: colestiramina, dieta con TCL y dieta con TCM. El tiempo de tratamiento incluyó cuatro períodos de 6 a 10 días: dieta con TCL, dieta con TCM, dieta con TCL + colestiramina y dieta con TCM + colestiramina.

Los autores hallaron una disminución significativa en la frecuencia de deposiciones diarias de pacientes con esteatorrea leve (resección ileal menor a 100 cm) tratados con colestiramina y TCL o TCM, en comparación con los periodos donde solo recibieron TCL o TCM ($p = 0,03$). En pacientes con esteatorrea severa (resección ileal mayor a 100 cm), el tratamiento con colestiramina redujo la frecuencia de deposiciones, aunque según los autores esta la reducción fue pequeña, siendo la mayor reducción observada cuando se reemplazó el uso de TCL por TCM, ambos sin colestiramina ($p < 0,025$).

Análisis crítico

Respecto al análisis crítico, se empleó la herramienta ROBINS-I y se halló un riesgo de sesgo serio (Tabla S7). Ello se debió, en primer lugar, a la potencial confusión, dado que el estudio no fue aleatorizado ni se aplicaron ajustes por variables confusoras. Asimismo, se identificó un posible sesgo en la selección de participantes, ya que no se describieron de manera explícita los criterios de inclusión y exclusión. Otro aspecto relevante fue la posibilidad de sesgo de reporte selectivo, debido a que no se tuvo acceso al protocolo del estudio. Adicionalmente, se identificaron otras limitaciones metodológicas importantes: ausencia de resultados sobre eventos adversos (EA), un tamaño muestral reducido y el hecho de que solo un paciente (de 13 años) pertenecía a la población de interés del presente dictamen, lo que limita de manera considerable la representatividad de los hallazgos. Por otro lado, este estudio tampoco reportó medidas de efecto más allá de los valores p , ni proporcionó datos suficientes para calcularlas.

Debido a ello, no se pudo interpretar la magnitud de la probabilidad de los desenlaces, además de los intervalos de confianza. Esto es relevante para un proceso de toma de decisión de una ETS. Finalmente, se desconoce la fuente de financiamiento y los posibles conflictos de interés de los autores, lo que añade incertidumbre adicional respecto a la validez del estudio.

Por estos motivos, los resultados del estudio deben ser interpretados considerando sus importantes limitaciones metodológicas. Asimismo, al no haberse reportado ni podido calcular medidas de efecto, los resultados no podrían ser utilizados para un proceso de toma de decisión de una ETS.

V. DISCUSIÓN

El presente documento tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en comparación con el mejor tratamiento de soporte o placebo, en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a: síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología. Se incluyeron una GPC, una ETS, dos RS y tres estudios cuasiexperimentales.

Previamente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, concluyó que al momento de su elaboración no se habían llevado a cabo ECA que evaluaran la eficacia y seguridad de colestiramina en pacientes pediátricos o adultos con diarrea crónica ocasionada por MAB (IETSI, 2016). Los estudios incluidos por el IETSI brindaron información indirecta para pacientes pediátricos y su conclusión se basó en la plausibilidad biológica y en la opinión de expertos en pediatría para apoyar la hipótesis del efecto positivo de la colestiramina en la diarrea crónica por MAB. Además, el IETSI señaló que la intervención de interés se encuentra asociada a eventos adversos leves y manejables. De esta manera, el IETSI concluyó que, aunque el sustento científico era de baja calidad y no era posible afirmar con total certeza la eficacia de la colestiramina, podría tener un beneficio potencial en el tratamiento de la diarrea crónica en la población pediátrica con MAB. Cabe señalar que dicha aprobación fue revocada un año después, debido a que el uso aprobado constituía una indicación fuera de etiqueta, ya que la ficha técnica de DIGEMID no contemplaba la diarrea por MAB como parte de sus indicaciones (IETSI, 2018; DIGEMID, 2019).

Actualmente, la colestiramina se encuentra indicada en la población pediátrica para el tratamiento de la diarrea secundaria a malabsorción de ácidos biliares (MAB) en niños a partir de los seis años de edad, de acuerdo con la información consignada en la ficha técnica de la DIGEMID (BG Pharmaceuticals, 2023). No obstante, la FDA no contempla la diarrea por MAB dentro de las indicaciones aprobadas para la colestiramina (FDA, 1997), mientras que la EMA no ha publicado ningún documento que evalúe la

comercialización para el uso de colestiramina en Europa (EMA, 2025). En este sentido, resulta relevante destacar la discrepancia entre las indicaciones señaladas por la FDA y las establecidas por la DIGEMID (FDA, 1997; BG Pharmaceuticals, 2023).

En la actualidad, los pacientes de EsSalud no disponen de un tratamiento específico para la diarrea por MAB dentro del Petitorio Farmacológico. Ante esta limitación, los especialistas recurren principalmente a medidas de soporte nutricional, tales como el uso de fórmula elemental y/o nutrición parenteral parcial o total (NPT), así como al empleo de loperamida en pacientes mayores de 12 años. Sin embargo, el uso prolongado de la NPT conlleva riesgos clínicamente relevantes. Según lo señalado por el especialista consultado, este tratamiento se asocia a complicaciones como desnutrición, alteraciones en la talla y el peso, así como a un mayor riesgo de infecciones del torrente sanguíneo, enfermedad hepática, entre otras (Choi et al., 2016).

Como parte de la metodología empleada en la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica utilizando las bases de datos de PubMed, Cochrane Library y LILACS, considerando todos los estudios publicados hasta el 8 de agosto del 2025. A partir de la búsqueda de literatura, se identificó una GPC, una ETS, dos RS y tres estudios cuasiexperimentales.

La GPC de la CAG (Sadowski et al., 2020) emitió recomendaciones condicionales respecto al uso de secuestradores de ácidos biliares (entre ellos colestiramina) en pacientes con diarrea crónica por MAB en lugar de no brindar tratamiento. Respecto a una dosificación intermitente a demanda hasta alcanzar una respuesta clínica y al uso de agentes antidiarreicos alternativos en aquellos pacientes que no puedan tolerar el uso de secuestradores de ácidos biliares. Además, emitió una declaración de buena práctica clínica respecto a titular gradualmente la dosis de secuestradores de ácidos biliares para minimizar los efectos secundarios. Es importante señalar que la CAG calificó la evidencia como de baja y muy baja certeza, lo que conlleva a un escenario de incertidumbre respecto a los efectos reales del medicamento. Además, los autores señalaron que hasta su fecha de búsqueda (setiembre del 2017) no existían estudios que evaluaran la seguridad de la colestiramina en pacientes con resección ileal extensa. Por otro lado, las recomendaciones emitidas no mencionan si incluyen a pacientes pediátricos, población del presente dictamen, lo que se relaciona con la escasez de estudios que evalúen la eficacia y seguridad del uso de colestiramina en pacientes con diarrea crónica con MAB. Por estos motivos y ante recomendaciones que se basan en evidencia de baja y muy baja certeza y que no son específicas de una población pediátrica, la aplicabilidad de estas recomendaciones en un escenario clínico es incierta por lo que se requieren futuras investigaciones con solidez metodológica.

Por otro lado, la ETS del INS (INS, 2021) evaluó la eficacia y seguridad de colestiramina en pacientes menores de 18 años con diarrea por MAB y concluyó que al momento de

su evaluación (octubre 2021) no identificaron estudios en población pediátrica. Además, el INS señaló que los estudios incluidos en la ETS no fueron concluyentes respecto a la eficacia de la colestiramina en la frecuencia y volumen de las deposiciones. El INS consideró a los estudios incluidos como de alto riesgo de sesgo. Además, sólo una GPC fue dirigida a población pediátrica, pero no emitió recomendaciones graduadas con una metodología estandarizada. Por este motivo, la postura de la GPC incluida por el INS frente al uso de colestiramina no quedó clara ya que no mencionó la fuerza y dirección de su recomendación. Con todo ello, no es posible brindar recomendaciones sobre la eficacia y seguridad de la colestiramina en población pediátrica, tanto por la falta de estudios en esta población como por la baja calidad metodológica de los estudios y GPC identificadas para población adulta con MAB, lo que no permite extrapolar dichas recomendaciones a la población de interés del presente dictamen.

La RS de Soares et al. incluyó dos ECA que evaluaron el uso de colestiramina en comparación con placebo respecto al desenlace de cese de diarrea y a los EA de náuseas y dolor abdominal en adultos con MAB a modo de evidencia indirecta, aunque uno de ellos no especificó la edad de la población. Los autores hallaron que el uso de colestiramina presentó una mayor probabilidad del cese de la diarrea respecto al placebo. Respecto a los EA, se halló que el uso de colestiramina presentó una mayor probabilidad de náuseas respecto al uso de placebo. Por otro lado, el resultado de dolor abdominal fue marginalmente significativo al realizar el cálculo de la DR. Es importante señalar que los resultados de los tres desenlaces evaluados tuvieron amplios intervalos de confianza, lo que se traduce en resultados imprecisos que pudieron haber sido producto del azar. Adicionalmente, los estudios incluidos por los autores fueron considerados de alto riesgo de sesgo según la evaluación del equipo técnico del IETSI principalmente debido a no brindar detalles metodológicos para la evaluación de los dominios de la herramienta RoB 1 de Cochrane. Además, la RS fue considerada como de confianza baja de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2. Por estos motivos, debido a la baja confianza en la RS, el alto riesgo de sesgo, la imprecisión de los resultados expresados en los amplios intervalos de confianza y la evidencia indirecta, no se tendría certeza alguna sobre los resultados. De esta manera, sería posible que, al realizarse nuevos estudios, con mayor rigor metodológico, mayor número de pacientes o con un mayor número de eventos de cada desenlace se obtengan resultados diferentes.

Por otro lado, la RS incluida de Wilcox et al., incluyó 30 estudios realizados en adultos con MAB, en su mayoría series de casos y estudios retrospectivos, evaluó la respuesta clínica al uso de colestiramina en pacientes con MAB y los EA. Los autores hallaron que más del 70 % de los pacientes presentaron una respuesta favorable en el cese de la diarrea, sin embargo, este resultado no fue comparado con alguna intervención activa de interés para el presente dictamen de ETS. Respecto a los EA, reportaron descriptivamente que el 11 % no toleró el tratamiento y que los EA que se presentaron incluyeron distensión y dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, borborigmos, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea con frecuencias variables entre estudios. Esta RS fue

considerada como de confianza críticamente baja de acuerdo con la herramienta AMSTAR-2. Esta RS también brinda resultados provenientes de evidencia indirecta debido que incluyó estudios realizados en adultos. Es importante notar que todos ellos fueron estudios no comparativos, e inclusive, series de casos, los que no deberían ser considerados en un proceso de toma de decisión debido a la naturaleza de su diseño y las diferentes limitaciones metodológicas que presentan. Por estos motivos, los resultados de esta RS deberían de ser considerados exploratorios, teniendo en cuenta que se requieren estudios de mayor rigor metodológico para brindar decisiones con una mayor certidumbre.

Los tres estudios cuasiexperimentales incluidos fueron considerados de riesgo de sesgo serio. Todos los estudios incluyeron un pequeño tamaño de muestra de pacientes sometidos a resección ileal y con presencia de diarrea crónica por MAB. Cada uno de los estudios incluyó un paciente pediátrico, motivo por lo que fueron considerados para este dictamen al ser parte de la población de interés de la PICO. Es importante mencionar que las intervenciones (colestiramina) fueron aplicadas por periodos cortos y con el uso concomitante de dietas con TCL y TCM, no evaluaron EA, no mencionaron la presencia de comorbilidades o fueron claros respecto a los criterios de inclusión y exclusión. Debido a la antigüedad de los estudios no fue posible acceder a los protocolos o a su material suplementario. En el estudio de Williams et al., no se halló diferencia en la frecuencia y el volumen de las deposiciones entre aquellos que recibieron colestiramina y el grupo control. En el seguimiento (periodo entre 4 y 11 meses) en el que sólo evaluaron 5 pacientes, describen una reducción en la frecuencia en tres pacientes y en dos pacientes en el volumen de las deposiciones. El estudio de Hoffman et al., reportó una reducción de la frecuencia y el volumen de las deposiciones, denominada como significativa por los autores del estudio, pero no se detallan estos valores por paciente. Es importante señalar que no todos los estudios reportan medidas de efecto ni intervalos de confianza, además de no haber brindado los datos necesarios para realizar su cálculo. Esto es relevante en el proceso de toma de decisión de una ETS dado que permite evaluar la magnitud del efecto y la precisión de los resultados.

En base a lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente, los pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología reciben la mejor terapia de soporte, la cual consiste en el uso de fórmula elemental parenteral parcial o total y, para aquellos pacientes mayores de 12 años, el uso de loperamida; ii) Las recomendaciones emitidas por la GPC no especifican estar dirigidas a población pediátrica y se basaron en evidencia de baja y muy baja certeza de la evidencia, lo que se interpreta como un escenario de incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de colestiramina; iii) La ETS realizada por el INS no halló evidencia concluyente que demostrara la eficacia de la colestiramina en la población pediátrica con diarrea crónica por MAB; iv) Las dos RS incluidas fueron consideradas a modo de evidencia indirecta y fueron valoradas de confianza baja y

críticamente baja. Si bien una de ellas reporta un resultado a favor de colestiramina en el desenlace de cese de la diarrea en comparación con el placebo, también evidenció mayor probabilidad de náuseas y un resultado marginal sobre mayor probabilidad de dolor abdominal. Por su parte, la otra RS incluyó estudios no comparativos y series de casos que por la naturaleza de su diseño presentan diferentes limitaciones metodológicas. Debido al alto riesgo de sesgo de los estudios seleccionados por ambas RS, la imprecisión de los resultados y que sus resultados provienen de evidencia indirecta, el IETSI considera que no se tendría certidumbre respecto a la eficacia y seguridad del uso de colestiramina; v) Los estudios cuasiexperimentales incluyeron en su mayoría pacientes adultos, un pequeño tamaño de muestra, seguimientos cortos y tuvieron riesgo de sesgo serio para los desenlaces evaluados. Por estos motivos, sus resultados deben ser interpretados con precaución debido a sus limitaciones metodológicas y provenir principalmente de pacientes adultos; vi) En consecuencia, la evidencia recopilada no brinda algún tipo de certidumbre sobre el perfil de eficacia y seguridad del uso de la colestiramina para la población de interés del presente dictamen, que incluye pacientes pediátricos.

VI. CONCLUSIÓN

- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 076-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, “Eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares”, publicado en diciembre del 2016.
- El dictamen preliminar previo concluyó que la evidencia hallada era escasa respecto a la eficacia y seguridad de la colestiramina en pacientes pediátricos y con una evidencia de baja calidad. No obstante, los especialistas expresaron que, en base a su experiencia clínica, la colestiramina representaba una alternativa segura y potencialmente eficaz para pacientes pediátricos con diarrea crónica por MAB. Por este motivo, a pesar de la baja calidad de la evidencia, se aprobó el uso de colestiramina, sujeto a los resultados obtenidos de los pacientes que se benefician con dicho tratamiento y a una nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo. Sin embargo, esta aprobación fue posteriormente revocada, debido a que el uso aprobado constituía una indicación fuera de etiqueta.
- La FDA no ha aprobado el uso de colestiramina para el tratamiento de diarrea crónica para MAB y no se halló ninguna evaluación por parte de la EMA. Por su parte, DIGEMID actualmente considera su indicación desde los seis años para el tratamiento de la diarrea por MAB.

- La búsqueda de literatura permitió identificar una GPC, una ETS, dos RS y tres estudios cuasiexperimentales en población adulta. Solo los estudios cuasiexperimentales consideraron a tres pacientes pediátricos en total.
- La GPC emitió recomendaciones condicionales basadas en evidencia de baja y muy baja certeza respecto al uso de colestiramina en población de pacientes con diarrea crónica por MAB, sin especificar si estas recomendaciones incluyen a pacientes pediátricos.
- La ETS del INS señaló que los hallazgos sobre la eficacia de la colestiramina en la frecuencia y volumen de las deposiciones de menores de 18 años con diarrea por MAB no fueron concluyentes debido a que no identificó estudios realizados en población pediátrica.
- La RS de Soares et al., reportó que los pacientes que recibieron colestiramina tuvieron más probabilidad de cese de la diarrea en comparación con el placebo en adultos con MAB. No obstante, también reportó una mayor probabilidad de EA como náuseas, así como un resultado estadísticamente marginal respecto a una mayor probabilidad de dolor abdominal con el uso de colestiramina. Por otro lado, la RS de Wilcox et al., incluyó en su mayoría series de caso en población adulta con MAB y los resultados emitidos se basaron en desenlaces heterogéneos entre los estudios. De esta manera, las RS fueron consideradas de confianza baja y críticamente baja, respectivamente. Además, los resultados fueron imprecisos, provinieron de estudios con alto riesgo de sesgo y de evidencia indirecta, lo que fue interpretado por el IETSI como un escenario de incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de colestiramina en la población de interés.
- Los estudios cuasiexperimentales no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre la colestiramina y los comparadores evaluados. Además, incluyeron en su mayoría adultos, un pequeño tamaño de muestra, seguimientos cortos y tuvieron un riesgo de sesgo serio. Por otro lado, no hubo una descripción clara de los criterios de inclusión y exclusión y tampoco se describe si hubo un periodo de lavado entre los periodos de administración de los comparadores. Por estos motivos, sus resultados deben ser interpretados con precaución debido a sus limitaciones metodológicas y provenir principalmente de pacientes adultos.
- Según la evidencia actualmente disponible, el IETSI considera que no existe certidumbre sobre la eficacia y seguridad de la colestiramina en comparación con la mejor terapia de soporte o el placebo. Además, la evidencia proviene de estudios realizados en adultos lo dificulta la extrapolación de sus resultados a una población pediátrica.

- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de colestiramina en pacientes de 6 a 18 años con diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares secundaria a síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) o enteropatías de diversa etiología.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas que identifiquen alternativas terapéuticas disponibles en el mercado peruano, con respaldo de evidencia científica adecuada y que puedan ser empleadas en los pacientes definidos en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, podrán remitir sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de lo establecido en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allan, J. G., y R. I. Russell. 1977. «Cholestyramine in Treatment of Postvagotomy Diarrhoea--Double-Blind Controlled Trial». *British Medical Journal* 1 (6062): 674-76. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6062.674>.

«American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea». 1999. *Gastroenterology* 116 (6): 1461-63. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70512-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70512-3).

«American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Short Bowel Syndrome and Intestinal Transplantation». 2003. *Gastroenterology* 124 (4): 1105-10. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50139>.

Ballesteros Pomar, M. D., y A. Vidal Casariego. 2007. «Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano». *Nutrición Hospitalaria* 22 (mayo): 74-85.

BG Pharmaceuticals. Resincolestiramina 4g. Polvo para suspensión oral. Ficha técnica, 2023.

Borghede, Märta K., Jacob M. Schlütter, Jørgen S. Agnholt, Lisbet A. Christensen, Lars C. Gormsen, y Jens F. Dahlerup. 2011. «Bile Acid Malabsorption Investigated by Selenium-75-Homocholeic Acid Taurine ((75)SeHCAT) Scans: Causes and Treatment Responses to Cholestyramine in 298 Patients with Chronic Watery Diarrhoea». *European Journal of Internal Medicine* 22 (6): e137-140. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.013>.

- Camilleri, Michael. 2015. «Bile Acid Diarrhea: Prevalence, Pathogenesis, and Therapy». *Gut and Liver* 9 (3): 332-39. <https://doi.org/10.5009/gnl14397>.
- Choi, Shin Jie, Kyung Jae Lee, Jong Sub Choi, et al. 2016. «Poor Prognostic Factors in Patients with Parenteral Nutrition-Dependent Pediatric Intestinal Failure». *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* 19 (1): 44-53. <https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.1.44>.
- Costa, Stefania, Serena Gattoni, Maria Luisa Nicolardi, et al. 2021. «Prevalence and Clinical Features of Bile Acid Diarrhea in Patients with Chronic Diarrhea». *Journal of Digestive Diseases* 22 (2): 108-12. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12969>.
- Cramp, M. E., M. C. Hing, D. J. Marriott, J. Freund, y D. A. Cooper. 1996. «Bile Acid Malabsorption in HIV Infected Patients with Chronic Diarrhoea». *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 26 (3): 368-71. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1996.tb01924.x>.
- DIGEMID (2020). Loperamida.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE09299_FT_V01.pdf
- Duncombe, V. M., T. D. Bolin, y A. E. Davis. 1977. «Double-Blind Trial of Cholestyramine in Post-Vagotomy Diarrhoea». *Gut* 18 (7): 531-35. <https://doi.org/10.1136/gut.18.7.531>.
- EMA. Homepage [Internet]. Amsterdam: EMA; [citado 2025 ago 18]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
- Eusufzai, S. 1993. «Bile Acid Malabsorption in Patients with Chronic Diarrhoea». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 28 (10): 865-68. <https://doi.org/10.3109/00365529309103126>.
- FDA (1997) Cholestyramine.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/74771_Cholestyramine_Approv.pdf
- Fernández, Adriana, Virginia Desantadina, Martín Balacco, et al. 2021. «[Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome]». *Archivos Argentinos De Pediatría* 119 (5): e441-72. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.e441>.
- Fernandez-Bañares, F., M. Esteve, A. Salas, et al. 2001. «Bile Acid Malabsorption in Microscopic Colitis and in Previously Unexplained Functional Chronic Diarrhea». *Digestive Diseases and Sciences* 46 (10): 2231-38. <https://doi.org/10.1023/a:1011927302076>.

- Fernández-Bañares, F., M. Rosinach, M. Piqueras, et al. 2015. «Randomised Clinical Trial: Colestyramine vs. Hydroxypropyl Cellulose in Patients with Functional Chronic Watery Diarrhoea». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41 (11): 1132-40. <https://doi.org/10.1111/apt.13193>.
- Fernández-Bañares, Fernando, Anna Accarino, Agustín Balboa, et al. 2016. «Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico». *Gastroenterología y Hepatología* 39 (8): 535-59. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.018>.
- Fernández-Bañares, Fernando, Maria Esteve, Antonio Salas, et al. 2007. «Systematic Evaluation of the Causes of Chronic Watery Diarrhea with Functional Characteristics». *The American Journal of Gastroenterology* 102 (11): 2520-28. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01438.x>.
- Ford, G. A., J. D. Preece, I. H. Davies, y S. P. Wilkinson. 1992. «Use of the SeHCAT Test in the Investigation of Diarrhoea». *Postgraduate Medical Journal* 68 (798): 272-76. <https://doi.org/10.1136/pgmj.68.798.272>.
- Giraldo Villa, Adriana, María Isabel Martínez Volkmar, Andrés Felipe Valencia Quintero, et al. 2015. «Falla intestinal en el paciente pediátrico: experiencia y manejo por un grupo multidisciplinario». *Nutrición Hospitalaria* 32 (6): 2650-57. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9725>.
- Gracie, D. J., J. S. Kane, S. Mumtaz, A. F. Scarsbrook, F. U. Chowdhury, y A. C. Ford. 2012. «Prevalence of, and Predictors of, Bile Acid Malabsorption in Outpatients with Chronic Diarrhea». *Neurogastroenterology and Motility* 24 (11): 983-e538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01953.x>.
- Gutierrez, Ivan M., Kuang Horng Kang, y Tom Jaksic. 2011. «Neonatal Short Bowel Syndrome». *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 16 (3): 157-63. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.02.001>.
- Hofmann, A. F., y J. R. Poley. 1969. «Cholestyramine Treatment of Diarrhea Associated with Ileal Resection». *The New England Journal of Medicine* 281 (8): 397-402. <https://doi.org/10.1056/NEJM196908212810801>.
- Hofmann, Alan F., y J. Rainer Poley. 1972. «Role of Bile Acid Malabsorption in Pathogenesis of Diarrhea and Steatorrhea in Patients with Ileal Resection: I. Response to Cholestyramine or Replacement of Dietary Long Chain Triglyceride by Medium Chain Triglyceride». *Gastroenterology* 62 (5): 918-34. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(72\)80109-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80109-4).
- IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de colestiramina en el tratamiento de diarrea crónica con malabsorción de ácidos biliares. Dictamen Preliminar de

Evaluación de Tecnología Sanitaria N°076-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.
Lima, Perú, 2016.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Carta Circular N.º 219-IETSI-EsSalud-2018. Lima: Seguro Social de Salud (EsSalud); 2018 [citado 2025 ago 18]. Disponible en: https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/cc_219_ietsi_essalud_2018.pdf

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de colestiramina para el tratamiento de diarrea por malabsorción de ácidos biliares secundaria a resección ileal en población pediátrica. Instituto Nacional de Salud, octubre de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 02-2021.

Jacobsen, O., L. Højgaard, E. Hylander Møller, et al. 1985. *Effect of Enterocoated Cholestyramine on Bowel Habit after Ileal Resection: A Double-Blind Crossover Study*. Research Article. mayo 4. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6478.1315>.

Javid, Patrick J., Danielle Wendel, y Simon P. Horslen. 2018. «Organization and Outcomes of Multidisciplinary Intestinal Failure Teams». *Seminars in Pediatric Surgery* 27 (4): 218-22. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2018.07.005>.

Klek, Stanislaw, Alastair Forbes, Simon Gabe, et al. 2016. «Management of Acute Intestinal Failure: A Position Paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 35 (6): 1209-18. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.009>.

Marasco, Giovanni, Cesare Cremon, Maria Raffaella Barbaro, et al. 2022. «Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea». *Journal of Clinical Medicine* 11 (11): 3102. <https://doi.org/10.3390/jcm11113102>.

Martínez, M., M. Fabeiro, M. Dalieri, et al. 2011. «Evolución y sobrevida de pacientes pediátricos con Síndrome de Intestino Corto (SIC)». *Nutrición Hospitalaria* 26 (1): 239-42.

Menon, Shyam, y Barry J. M. Jones. 2011. «Postinfective Bile Acid Malabsorption: Is This a Long-Term Condition? » *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 23 (4): 308-10. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283457ba6>.

Niaz, S K, K Sandrasegaran, F H Renny, y B J M Jones. 1997. «Postinfective Diarrhoea and Bile Acid Malabsorption». *Journal of the Royal College of Physicians of London* 31 (1): 53-56. [https://doi.org/10.1016/S0035-8819\(25\)00270-3](https://doi.org/10.1016/S0035-8819(25)00270-3).

Nightingale, J., J. M. Woodward, y Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. 2006. «Guidelines for Management of Patients with

- a Short Bowel». *Gut* 55 Suppl 4 (Suppl 4): iv1-12.
<https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108>.
- Orekoya, Oluwafikunayo, John McLaughlin, Eugenia Leitao, Wendy Johns, Simon Lal, y Peter Paine. 2015. «Quantifying Bile Acid Malabsorption Helps Predict Response and Tailor Sequestrant Therapy». *Clinical Medicine (London, England)* 15 (4): 371. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-4-371>.
- Remes Troche, José María, Gerardo Antonio Sagols Méndez, y Mario Alonso Trujeque Franco. 2010. «[Diagnosis and treatment guideline of chronic diarrhea. Management of the patient with chronic diarrhea and special situations]». *Revista De Gastroenterología De Mexico* 75 (2): 231-36.
- Roberts, Michael S., Beatrice M. Magnusson, Frank J. Burczynski, y Michael Weiss. 2002. «Enterohepatic Circulation: Physiological, Pharmacokinetic and Clinical Implications». *Clinical Pharmacokinetics* 41 (10): 751-90.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00005>.
- Rudberg, U., y B. Nylander. 1996. «Radiological Bile Acid Absorption Test ⁷⁵SeHCAT in Patients with Diarrhoea of Unknown Cause». *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* 37 (5): 672-75. <https://doi.org/10.1177/02841851960373P250>.
- Sadowski, Daniel C., Michael Camilleri, William D. Chey, et al. 2020. «Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea». *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 3 (1): e10-27. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz038>.
- Schiepatti, Annalisa, Irene Bossert, Marta Cincotta, et al. 2024. «Comparison between SeHCAT Test and Clinical Response to Cholestyramine in Patients with Chronic Diarrhea and High Suspicion of Bile Acid Malabsorption: A Single-Center Prospective Study». *Journal of Digestive Diseases* 25 (5): 279-84.
<https://doi.org/10.1111/1751-2980.13289>.
- Sciarretta, G., G. Fagioli, A. Furno, et al. 1987. «⁷⁵Se HCAT Test in the Detection of Bile Acid Malabsorption in Functional Diarrhoea and Its Correlation with Small Bowel Transit». *Gut* 28 (8): 970-75. <https://doi.org/10.1136/gut.28.8.970>.
- Sciarretta, G., G. Vicini, G. Fagioli, A. Verri, A. Ginevra, y P. Malaguti. 1986. «Use of ²³seleno-²⁵-homocholytaurine to detect bile acid malabsorption in patients with ileal dysfunction or diarrhea». *Gastroenterology* 91 (1): 1-9.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90431-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90431-2).
- Shatnawei, Abdullah, Neha R. Parekh, Kristen M. Rhoda, et al. 2010. «Intestinal Failure Management at the Cleveland Clinic». *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 145 (6): 521-27. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.103>.

- Sinha, L., R. Liston, H. J. Testa, y K. J. Moriarty. 1998. «Idiopathic Bile Acid Malabsorption: Qualitative and Quantitative Clinical Features and Response to Cholestyramine». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 12 (9): 839-44. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00388.x>.
- Smith, M. J., P. Cherian, G. S. Raju, B. F. Dawson, S. Mahon, y K. D. Bardhan. 2000. «Bile Acid Malabsorption in Persistent Diarrhoea». *Journal of the Royal College of Physicians of London* 34 (5): 448-51.
- Soares, Giulia Almiron R., Amanda Godoi, Patricia Marcolin, Gabriel Piredda, Estella Laia, y Airton Zogaib Rodrigues. 2025. «Efficacy of Bile Acid Sequestrants in the Treatment of Bile Acid Diarrhea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Journal of Clinical Pharmacology* 65 (4): 478-85. <https://doi.org/10.1002/jcph.6154>.
- Thomas, P. D., A. Forbes, J. Green, et al. 2003. «Guidelines for the Investigation of Chronic Diarrhoea, 2nd Edition». *Gut* 52 Suppl 5 (Suppl 5): v1-15. https://doi.org/10.1136/gut.52.suppl_5.v1.
- Torres, Josefa Barrio, David Pérez Solís, y Rosmari Vázquez Gomis. s. f. *Orientación diagnóstica de la diarrea crónica*.
- Ung, K. A., R. Gillberg, A. Kilander, y H. Abrahamsson. 2000. «Role of Bile Acids and Bile Acid Binding Agents in Patients with Collagenous Colitis». *Gut* 46 (2): 170-75. <https://doi.org/10.1136/gut.46.2.170>.
- Valdovinos, D., J. Cadena, E. Montijo, et al. 2012. «Síndrome de intestino corto en niños: actualidades en su diagnóstico y manejo». *Revista de Gastroenterología de México* 77 (3): 130-40. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.06.001>.
- Wales, Paul W., Nicole de Silva, Jae Kim, Loreto Lecce, Teresa To, y Aideen Moore. 2004. «Neonatal Short Bowel Syndrome: Population-Based Estimates of Incidence and Mortality Rates». *Journal of Pediatric Surgery* 39 (5): 690-95. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.01.036>.
- Westergaard, Henrik. 2007. «Bile Acid Malabsorption». *Current Treatment Options in Gastroenterology* 10 (1): 28-33. <https://doi.org/10.1007/s11938-007-0054-7>.
- Wilcox, C., J. Turner, y J. Green. 2014. «Systematic Review: The Management of Chronic Diarrhoea Due to Bile Acid Malabsorption». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 39 (9): 923-39. <https://doi.org/10.1111/apt.12684>.
- Williams, A J, M V Merrick, y M A Eastwood. 1991. «Idiopathic bile acid malabsorption-- a review of clinical presentation, diagnosis, and response to treatment.» *Gut* 32 (9): 1004-6.

Williams, C. N., y R. C. Dickson. 1972. «Cholestyramine and Medium-Chain Triglyceride in Prolonged Management of Patients Subjected to Ileal Resection or Bypass». *Canadian Medical Association Journal* 107 (7): 626-31.

Yeoh, E. K., M. Horowitz, A. Russo, T. Muecke, T. Robb, y B. E. Chatterton. 1993. «Gastrointestinal Function in Chronic Radiation Enteritis--Effects of Loperamide-N-Oxide». *Gut* 34 (4): 476-82. <https://doi.org/10.1136/gut.34.4.476>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla S1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 8 de agosto de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Malabsorption Syndromes[Mesh] OR Malabsorption*[tiab] OR Diarrhea[Mesh] OR Diarrhea[tiab] OR Short Bowel[tiab] OR Irritable Bowel Syndrome[Mesh] OR Irritable Bowel[tiab]) AND (Cholestyramine Resin[Mesh] OR Cholestyramin*[tiab] OR Colestyramin*[tiab] OR Cuemid*[tiab] OR Quantalan*[tiab] OR Questran*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	47

Tabla S2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 8 de agosto de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Malabsorption Syndromes	4
	#2 Malabsorption*:ti,ab,kw	1097
	#3 MH Diarrhea	1070
	#4 Diarrhea:ti,ab,kw	34039
	#5 (Short NEAR/1 Bowel):ti,ab,kw	381
	#6 MH Irritable Bowel Syndrome	72
	#7 (Irritable NEAR/1 Bowel):ti,ab,kw	5069
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	39131
	#9 MH Cholestyramine Resin	6
	#10 Cholestyramin*:ti,ab,kw	506
	#11 Colestyramin*:ti,ab,kw	67
	#12 Cuemid*:ti,ab,kw	0
	#13 Quantalan*:ti,ab,kw	0
	#14 Questran*:ti,ab,kw	8
	#15 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	531
	#16 #8 AND #15	55

Tabla S3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 8 de agosto de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(malabsorption syndromes) OR (malabsorption*) OR (malabsorción) OR (má absorção) OR mh:(diarrhea) OR (diarrhea) OR (diarrea*) OR (diarréia*) OR (short bowel) OR (intestino corto) OR (intestino curto) OR mh:(irritable bowel syndrome) OR (irritable bowel) OR (intestino irritable) OR (intestino irritable)) AND (mh:(cholestyramine resin) OR (cholestyramin*) OR (colestiramin*) OR (colestyramin*) OR (cuemid*) OR (quantalan*) OR (questran*)) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	15

ANEXO 2: RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla S4. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	Sadowski 2024
Dominio 3 – Rigor en la Elaboración	
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	3
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	3
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1
Subtotal del dominio	36
	58%
Dominio 6 - Independencia Editorial	
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	7
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	3
Subtotal del dominio	10
	67%
Total	63%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla S5. Evaluación metodológica de revisiones sistemáticas según el instrumento AMSTAR 2 modificado por el IETSI

Ítem del instrumento AMSTAR 2	Wilcox 2017	Soares 2025
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	No
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	No	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Sí
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	No
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	No	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	No	Sí

Tabla S6. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane.

Autor año	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Allan 1977	a 	b 	c 			e 	
Duncombe 1977	a 	b 		d 		e 	

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se describe el proceso de aleatorización.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que se describe parcialmente el proceso de la asignación de la intervención y el placebo mediante codificación de la asignación.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que se describe que el investigador fue ciego, pero no se da detalles sobre el cegamiento del participante y del personal que analiza los resultados.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no se describe como realizaron el cegamiento a los evaluadores del desenlace de cese de la diarrea a la intervención o control brindado.
- Riesgo de sesgo poco claro debido a que no fue posible acceder a los protocolos de los estudios y determinar si hubo reporte selectivo de resultados.

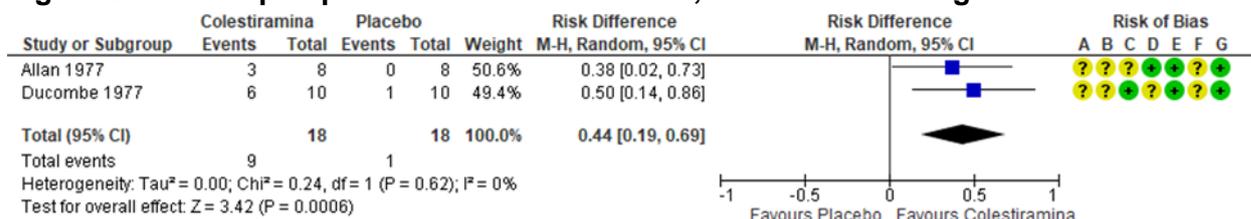
Tabla S7. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados según el instrumento ROBINS-I de Cochrane

Desenlace	Autor año	Pre-intervención		Intervención	Post-intervención				Total
		Sesgo por confusión	Sesgo en la selección de participantes	Sesgo en la clasificación de la intervención	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones planteadas	Sesgo debido a datos perdidos	Sesgo en la evaluación de los desenlaces	Sesgo en la selección de resultados reportados	
Número de deposiciones	Hofman 1969	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo ^c	Moderado ^c	Moderado ^d	Bajo	Moderado ^f	Serio
Número de deposiciones	Hofman 1972	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Moderado ^d	Moderado ^e	Moderado ^f	Serio
Número de deposiciones	Williams 1972	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Moderado ^d	Moderado ^e	Moderado ^f	Serio
Peso de deposiciones	Hofman 1969	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Moderado ^d	Bajo	Moderado ^f	Serio
Peso de deposiciones	Hofman 1972	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Moderado ^d	Moderado ^e	Moderado ^f	Serio
Peso de deposiciones	Williams 1972	Serio ^a	Moderado ^b	Bajo	Moderado ^c	Moderado ^d	Moderado ^e	Moderado ^f	Serio

- a. Riesgo de sesgo serio debido a que no se consideraron confusores potenciales.
- b. Riesgo de sesgo moderado debido a que no se describen claramente los criterios de inclusión y exclusión de los participantes y a que no hubo una selección aleatoria.
- c. Riesgo de sesgo moderado debido a que no se describe un control estricto de la administración de la intervención en cuanto a las dosis y a que se permitió a los pacientes ajustarlas de acuerdo con la presencia de síntomas.
- d. Riesgo de sesgo moderado debido a que los autores de los estudios no fueron explícitos respecto a las pérdidas durante el seguimiento.
- e. Riesgo de sesgo moderado debido a que no se describen claramente si el evaluador del desenlace estuvo cegado.
- f. Riesgo de sesgo moderado debido a que no fue posible acceder al protocolo y determinar si hubo resultados no reportados.

Anexo 3: FIGURAS

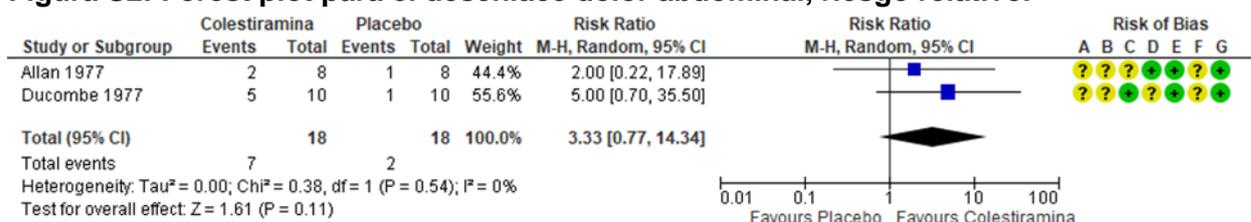
Figura S1: Forest plot para el desenlace náuseas, diferencia de riesgos.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

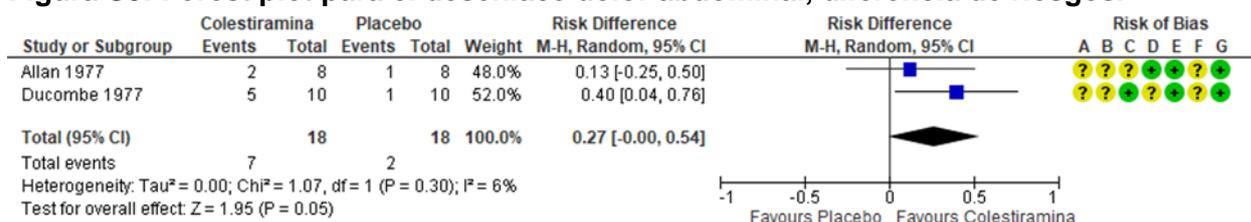
Figura S2: Forest plot para el desenlace dolor abdominal, riesgo relativo.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura S3: Forest plot para el desenlace dolor abdominal, diferencia de riesgos.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias