

# **Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

## **Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén Comité de Medicamentos HPN**

**Marzo 2015**

### **POLIETILENGLICOL 3350 daltons**

**Autores: Dra:– Noemi Alemany**

**Colaboradores: Lic, Laura Lamfre. Farm.Miriam Bettucci**

**Solicitud. Servicio de Farmacia HPN**

**Los autores declaran no tener conflicto de interés (ver planilla en anexo)**

**Contacto : mimialemany55@gmail.com**

#### **1-DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

La colonoscopia es el principal método para la evaluación del colon, pero su eficacia diagnóstica y terapéutica depende del grado de calidad de la técnica. Las características que definen una colonoscopia de alta calidad son la exploración de todo el colon, una limpieza óptima y un tiempo de retirada del endoscopio menor a los 10 minutos desde el ciego hasta el recto. En este sentido, una preparación insuficiente reduce la calidad del procedimiento, incrementa el riesgo de aparición de complicaciones, disminuye la tasa de detección de adenomas, prolonga la exploración e induce a una nueva solicitud de endoscopia en un tiempo más breve del recomendado en la guías de práctica clínica.-

La visualización y evaluación óptima de la mucosa dependen de una adecuada preparación colónica. El método ideal de preparación del colon debe ser seguro, bien tolerado y efectivo, sin embargo ninguna de las opciones actuales cumplen todas estas características.

En general, los pacientes consideran a la preparación colónica como la peor parte del proceso, lo cual es una limitante principal para que acepten su realización inicial y posteriores procedimientos periódicos en caso necesario. Las preparaciones iniciales para colonoscopia, fueron adoptadas de aquellas realizadas por los cirujanos, en pacientes sometidos a procedimientos abdominales o radiológicos. Originalmente incluían restricción dietética, así como la administración de laxantes y enemas, además de ayuno. Estas preparaciones intestinales, requerían la ingesta de un gran volumen de líquido (siete a 12 litros) durante varios días, lo cual generaba poca tolerancia, además de ganancia de peso por retención hídrica y alteraciones electrolíticas. Por esta razón, se fueron

desarrollando soluciones osmóticamente balanceadas, en un afán de disminuir la cantidad del preparado a ingerir.

Una de las primeras, fueron aquellas que contenían Manitol. Éste es un oligosacárido no absorbible, que ejerce un efecto osmótico intraluminal sin generar alteraciones hidroelectrolíticas. El problema principal es que, al no ser absorbido, es fermentado por las bacterias del colon generando gas metano e hidrógeno, con el consecuente riesgo de explosión. Posteriormente, se fueron desarrollando soluciones más seguras como son las osmóticas no fermentables, tales como el Polietilenglicol (PEG) y el Fosfato Sódico (FS).

El Polietilenglicol (PEG) y el Fosfato Sódico (FS) son las dos soluciones más utilizadas, ya sean solas o asociadas a otro fármaco para mejorar la calidad de la preparación y su tolerabilidad. Ambas han demostrado ser efectivas.

El FS es mejor tolerado, mientras que PEG es más seguro. El FS se ha asociado a falla renal aguda por fosfatos y alteraciones electrolíticas severas por lo debe usarse con precaución en pacientes con riesgo.<sup>12,13,14</sup>

Hoy en día, éstas representan las dos soluciones más utilizadas existiendo múltiples esquemas de administración y combinación entre ellas. Así mismo hay otros métodos entre los que se encuentra la restricción dietética asociada a catárticos. Es indispensable que el médico gastroenterólogo y/o endoscopista, se encuentre familiarizado con las opciones existentes para la preparación colónica, así como su dosificación, tolerabilidad, seguridad y efectividad.

## **ESPECIFICACIONES DEL FARMACO**

**Nombre genérico:** POLIETILENGLICOL 3350 daltons

**Grupo terapéutico:** Laxante y purgante

**Vía de administración:** oral

**Presentación:** bidón conteniendo polvo para preparar 4 litros de solución;

**Nombre comercial:** Barex

**Fórmula:**

Polietilenglicol 3350: 240g, cloruro de sodio 5.84 g, cloruro de potasio 2.98 g, bicarbonato de sodio 6.72 g, sulfato de sodio anhidro 22,72 g y saborizante 1.93 g.

**Meq/l de la solución isosmótica:**

125 de sodio, 10 de potasio, 20 de bicarbonato, 80 de sulfato, 35 de cloruro y 18 de PEG 3350.

## **Mecanismo de acción. Farmacocinetica y Biodisponibilidad**

El PEG es una molécula inerte con alto peso molecular (3350 daltons), que se disuelve completamente en cualquier solución. La fórmula original desarrollada a mediados de los ochentas incluía PEG, electrolitos y sulfato de sodio, para lograr un balance osmótico. Esto permite que la preparación, pase a lo largo del tracto gastrointestinal sin ocasionar absorción o secreción neta de líquidos o electrolitos. En general es bastante segura, y debido a que no existe fermentación, el PEG no produce gases combustibles.

Los estudios iniciales mostraron amplia superioridad del PEG en dosis de cuatro litros, la tarde previa al estudio, comparado con los métodos previamente utilizados (restricción dietética, catárticos, laxantes) logrando así un mayor porcentaje de limpieza excelente-buena (92 vs 69%)<sup>1</sup>

### **Forma de preparación**

Se completa con agua potable hasta la línea que muestra el bidón , total 4 litros , la preparación es estable durante 48hs en heladera.-

### **Administración**

La administración es por vía oral o por sonda nasogástrica.-

### **Posología**

#### **Pediatría**

1. Lactantes

Dieta y enemas de solución fisiológica

2. Mayores de dos años

Dieta + PEG 40ml/kg/ hora hasta deposición clara

### **Esquema fraccionado "split dose"**

En los años noventa, fueron realizados estudios en busca de lograr una mejor tolerabilidad, por lo que la dosis de la preparación fue fraccionada (dos litros el día previo más dos litros cuatro a seis horas antes del estudio).

Este esquema fraccionado, logró mejor tolerabilidad, mayor tasa de detección de adenomas y lesiones planas en la mucosa colónica, en comparación con el esquema tradicional (cuatro litros día previo al estudio).<sup>2,3,4</sup> Un meta-análisis reciente ha confirmado lo anterior.<sup>5</sup>

Pese a la evidencia a favor, la dosis fraccionada no es muy utilizada por temores poco fundamentados. Uno de ellos, es que la dosis matutina del esquema fraccionado, pudiera contraindicar la sedación por posibilidad de un residuo gástrico alto, con riesgo de broncoaspiración para el paciente. La Sociedad Americana de Anestesiología permite un periodo de ayuno de dos horas para líquidos claros y seis horas para comidas ligeras, previo a una sedación.<sup>6</sup> Un estudio prospectivo y aleatorizado, no encontró diferencia en la cantidad de residuo gástrico entre pacientes con ayuno de dos horas vs. ayuno mayor de seis horas (19mL vs. 21 mL).<sup>7</sup>

Otro de los temores por parte de los médicos y pacientes, es que la dosis ingerida el día del estudio, genere evacuaciones inesperadas o involuntarias durante su trayecto al hospital. Estudios aleatorizados no han encontrado diferencia. en la necesidad de evacuar durante el trayecto al hospital (16.3% vs. 9.1%, valor p no significativo).<sup>8</sup>

## **Contraindicaciones**

- En menores de dos años,
- enfermedad inflamatoria intestinal,
- obstrucción intestinal,
- trastornos severos de la motilidad intestinal

## **Efectos secundarios**

Los principales efectos secundarios (náuseas, distensión abdominal y vómitos) son secundarios al volumen ingerido. Son seguras , pero un 5-15% de los pacientes no completan la preparación por su sabor salado y/o su volumen.-

Para mejorar su tolerabilidad se han desarrollado soluciones saborizadas (sin sulfatos) y otras de volumen bajo (2 litros)

## **Breve reseña de Fosfato de sodio**

Damos esta reseña ya que en nuestro FT se encuentra como laxante de primera línea para la preparación colónica en pacientes sin factores de riesgo.-

## **Fosfato de Sodio (FS)**

### **Fórmula:**

fosfato de monosódico 48 g, fosfato disódico 18 g excipientes c.s.p. 100 ml

### **Presentación:**

frasco x 45ml de solución

**Marcas comerciales:** Gadolax y Fosfo Dom

El FS surgió como una alternativa de preparación con bajo volumen. Es una molécula osmóticamente activa, que genera movimiento de agua y electrolitos del plasma a la luz intestinal, favoreciendo así la limpieza digestiva. Existen dos presentaciones: solución y tabletas.

La forma líquida se desarrolló en los noventa , contiene 45mL con 29.7g de FS. El régimen de preparación clásico, consiste en la ingesta de 45mL del preparado de FS la tarde previa, y 45mL el día del estudio cuatro a seis horas antes de la colonoscopia. Se recomienda de manera adicional complementar cada ingesta de la solución de FS, con un mínimo de 500mL de agua simple por toma.<sup>9</sup>

Un estudio europeo reciente, comparó la calidad de la preparación de la solución de FS con diferentes regímenes de PEG: 1) dosis tradicional (cuatro litros) y 2) esquema PEG de bajo volumen (dos litros más ácido ascórbico). La calidad de la preparación fue equivalente entre

los grupos, aunque con una tolerabilidad discretamente mejor para la solución de FS (93% vs. 87%) ( $p=0.03$ ).<sup>10</sup> Sin embargo, un meta-análisis demostró que la tolerabilidad entre FS cuando se compara con PEG "split dose", es similar.<sup>11</sup>

Dado su característica hiperosmótica, una de las limitantes para el uso del FS es que puede causar alteraciones electrolíticas.<sup>12</sup> Las evaluaciones iniciales demostraron que existía hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipokalemia significativa hasta en el 20% a 40% de sujetos sanos, lo cual generó preocupación de su uso en pacientes con enfermedad cardíaca, renal y hepática.<sup>13</sup> Posteriormente, aparecieron reportes sobre el particular riesgo de desarrollar una rara forma de nefropatía aguda asociada a fosfatos.<sup>14</sup> Por este motivo la FDA anunció una alerta "black box warning", informando de este riesgo y prohibiendo su uso en niños, ancianos, pacientes bajo tratamiento con diurético, inhibidores de la ECA o antagonistas ARAII, así como en aquellos con enfermedad renal, cardíaca o hepática. Como consecuencia de estas restricciones, la empresa productora de FS en presentación líquida retiró su producto del mercado estadounidense, quedando disponible solo el FS en tabletas<sup>15</sup>

Otro inconveniente de los fosfatos son los cambios macro y microscópicos, que puede producir sobre la mucosa intestinal. Estos consisten en lesiones aftoides, que semejan aquellas de la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>16</sup> Por tal motivo, se ha desaconsejado su uso como preparación en pacientes con sospecha de patología inflamatoria intestinal.<sup>17</sup>

Un estudio español<sup>18</sup> randomizado y controlado que se propuso evaluar la tolerancia subjetiva y los efectos adversos secundarios a la preparación para colonoscopia comparando polietilenglicol (PEG) y fosfato de sodio (NaP), en pacientes adultos y en aquellos de 65 años o más, concluyó que la preparación previa a colonoscopia con NaP es tan bien tolerada, segura y eficaz como la realizada con PEG, también en pacientes ancianos sanos, a pesar de producir más náuseas y que la limpieza obtenida con NaP es de mejor calidad.

Un estudio controlado y randomizado en población pediátrica<sup>19</sup> muestra que la solución oral de fosfato de sodio es mejor tolerada que la solución de polietilenglicol para la preparación intestinal en los niños. Sin embargo, encontró una mayor tasa de ocurrencia de hiperfosfatemia en pacientes que recibieron solución de fosfato sódico oral. El estudio concluye que se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima para la seguridad y la eficacia del uso de estas soluciones en los niños.

En tanto en mayo de 2006, la FDA advierte potenciales complicaciones en niños y ancianos y el fabricante más importante prohíbe su uso en menores de 18 años<sup>20</sup>.

Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ<sup>21</sup> Realizaron estudio retrospectivo en pacientes con los niveles de creatinina en el rango normal que se les practicó una colonoscopia o una sigmoidoscopia flexible utilizando NaP en la preparación desde enero de 1998 a febrero de 2005 y se los siguió durante 1 año para determinar sus efectos sobre la función renal. Se los comparó con un grupo control de pacientes con comorbilidades similares durante ese mismo periodo con el fin de evaluar la función renal relacionada con la edad .

Un total de 286 pacientes fueron seleccionados en el grupo de estudio, y 125 pacientes fueron seleccionados en el grupo control. Ambos grupos tenían características basales similares. La tasa de filtración glomerular basal (GFR) en el grupo de estudio era 79 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, que fue de 73 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a los 6 meses después de la exposición a NaP. Este hallazgo fue significativamente diferente del grupo de control, en los cuales la línea de base GFR fue 76 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y se mantuvo estable en 6 meses. Análisis de

regresión lineal demostró que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores y la presencia de diabetes fueron determinantes de la caída en la tasa de filtración glomerular después del uso de preparación NaP.-

Estos autores concluyen que la preparación de solución Oral de fosfato de sodio se asocia con disminución de tasa de filtración glomerular en pacientes ancianos con niveles de creatinina en el rango normal y desalientan el uso rutinario para procedimientos electivos y screening en la población anciana.

### **Evaluación económica**

El bidón por 4 litros de polietilenglicol es 2,6 veces más caro que el fosfato de sodio por 45 ml (\$268 y \$103, respectivamente a febrero de 2015)<sup>21</sup>.

### **Conclusion :**

Si bien no hay un método ideal de limpieza colónica, el Propilenglicol 3350d es una estrategia segura en aquellos pacientes con riesgo de padecer trastornos hidoelectrolíticos y en población pediátrica.-

Se recomienda la incorporación de polietilenglicol 3350d al Formulario Terapéutico para preparación colónica en el siguiente grupo de pacientes :

- Pediátricos mayores de 2 años
- Mayores de 70 años
- Hiperparatiroidismo
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática, con ascitis
- Diabéticos insulino dependientes
- Enfermedad cardíaca
- Pacientes medicados con alguno de los siguientes fármacos;
  - diuréticos,
  - inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)
  - Antagonistas de los receptores de Angiotensina II (ARA-II)

Sigue siendo el fosfato de sodio la droga de primera línea para la preparación colónica ya sea para estudios de colonoscopia , como para cirugía colónica en pacientes sin factores de riesgo .-

1. DiPalma J, Brady C, Stewart D. Comparison of colon cleansing methods in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology* 1984;86:856-860.
2. Church J. Effectiveness of Polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel preparation for colonoscopy. Timing is the key!, *Dis Colon Rectum* 1998;41:1223-1225.
3. Parra-Blanco A, Nicolas-Pérez D, Gimeno-García A, et al. The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions: a randomized study. *World J Gastroenterol* 2006;12:6161-6166.
4. Stratton S, Shelton P, Carleton V et al. Feasibility of PEG 3350 (Miralax) for colon preparation prior to lower endoscopic examination in healthy adults: experience in a community setting. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2163-2164.
5. Kilgore T, Abdinoor A, Szary M et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1240-1245.
6. Apfelbaum J, Caplan R, Connis R, et al. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology*. 2011; 114:495-511.
7. Phillips S, Hutchinson S, Davidson T. Preoperative drinking does not affect gastric contents. *Br J Anaesth* 1993;70:6-9.
8. Khan M, Wasiuddin N, Brown M. Patient acceptance, convenience and efficacy of one day versus two day colonoscopy bowel preparation. *Gastrointest Endosc* 2008;67(suppl):AB246.
9. Vanner S, MacDonald P, Paterson W, et al. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1990;85:422-427.
10. Jansen S, Goedhard J, Winkens B, et al. Preparation before colonoscopy: a randomized controlled trial comparing different regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:897-902.
11. Juluri R, Eckert G, Imperiale T. Polyethylene glycol vs. sodium phosphate for bowel preparation: a treatment arm metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterology* 2011;11:38.
12. Adamcewicz M, Bearely D, Porat G et al. Mechanism of action and toxicities of purgatives used for colonoscopy preparation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:89-101.
13. DiPalma J, Buckley S, Warner B, et al. Biochemical effects of oral sodium phosphate. *Dig Dis Sci* 1996;41:749-753.
14. Markowitz G, Stokes M, Radhakrishnan J, et al. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an under recognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389-3396.
15. Ehrenpreis E, Parakkal R, Semer R, et al. Renal risks of sodium phosphate tablets for colonoscopy preparation: a review of adverse drug reactions reported to the US Food and Drug Administration. *Colorectal Dis* 2011;13:e270-e275.
16. Hixson L. Colorectal ulcers associated with sodium phosphate catharsis. *Gastrointest Endosc* 1995;42:101-102.
17. Zwas F, Cirillo N, El-Serag H, et al. Colonic mucosa abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc* 1996;43:463-466.
18. Rodríguez-Alcalde D, Marín-Gabriel J.C., Rodríguez-Muñoz S, de la Cruz Bértolo J, Barreales-Valbuena M, Manzano-Alonso M.L. y Solís-Herruzo S.A. Tolerancia, seguridad y eficacia de la preparación para colonoscopia con fosfato de sodio: el papel de la edad. *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* Vol. 100. N.º 1, pp. 17-23, 2008
19. Gremse, D; Sacks, A; Raines, S. Comparison of Oral Sodium Phosphate to Polyethylene Glycol-Based Solution for Bowel Preparation for Colonoscopy in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*:December 1996 - Volume 23 - Issue 5 - pp 586-590
- 20 [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/OSP\\_solutionHCP.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/OSP_solutionHCP.pdf) <http://www.phospho-soda.com/professionals/pdf/KeyFacts.pdf>
21. Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):593.
22. Revista Kairos. <http://ar.kairosweb.com/> (consulta día 14/03/2015)