

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Informe preliminar del Servicio de Farmacia Macrogol+Sulfato Sódico+Ac.Ascórbico

1.- Identificación del fármaco y de los revisores:

Nombre Comercial: Moviprep®
Presentación: 2 sobres polvo para solución oral (Sobre A + Sobre B)
Laboratorio: NORGINE DE ESPAÑA
Precio adquisición: PVL+IVA: 10,4€
Grupo Terapéutico: A06AD: Laxantes osmóticos
Autores/revisores: Manuel Jesús Cárdenas Aranzana / Virginia Torres Degayón
Declaración conflicto de intereses: Ninguno

2.- Solicitud:

Antonio Naranjo Rodríguez. Servicio Aparato Digestivo. Jefe de Sección de Gastroenterología

Fecha solicitud: 16/03/2009

Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas solicitadas

Vaciamiento intestinal previo a cualquier intervención clínica que requiera una limpieza intestinal.

Mecanismo de acción

Macrogol (PEG) 3350, sulfato sódico y dosis altas de ácido ascórbico ejercen una acción osmótica sobre el intestino, lo cual induce un efecto laxante. Macrogol 3350 incrementa el volumen de las heces lo que desencadena la motilidad en el colon por vía neuromuscular. La consecuencia fisiológica es el movimiento propulsivo de transporte a través del colon de las heces reblandecidas.

Posología

Adultos y ancianos:

El tratamiento completo se basa en dos litros de Moviprep®: Un litro de este producto consiste en un Sobre A y un sobre B disueltos conjuntamente en un litro de agua. Esta solución así reconstituida deberá beberse durante un periodo de una a dos horas. Esto deberá repetirse con el segundo litro. Se recomienda además que se tome durante el tratamiento, un litro de cualquier "líquido claro" (se refiere a agua, caldo filtrado, zumo de frutas sin pulpa, bebidas ligeras, té o café sin leche).

Se puede administrar un litro de solución por la tarde-noche previa al procedimiento clínico y otro litro de solución por la mañana temprano el mismo día del procedimiento clínico, o bien dos litros la tarde anterior al procedimiento clínico.

Niños y adolescentes: No se dispone de datos. No se recomienda su uso en menores de 18 años.

Advertencias y precauciones de empleo:

Debe administrarse con precaución en pacientes con alteraciones clínicas graves como:

- Alteraciones del reflejo de deglución o con tendencia a aspiración o regurgitación.
- Alteraciones de la consciencia.
- Insuficiencia renal severa (CICr < 30 mL/min)
- Alteración cardíaca (NYHA grado III o IV)
- Deshidratación.
- Enfermedad inflamatoria aguda grave.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Justificación de la solicitud por el solicitante:

Moviprep® (PEG 2 litros+ Ac. Ascórbico) es tan eficaz como otros preparados de PEG de 4 litros pero con menor volumen, debido a la adición de Ácido Ascórbico, que ejerce una acción de arrastre. Esto mejoraría las tasas de cumplimiento de la preparación por parte del paciente y su tolerancia (los pacientes que se preparan con PEG de mayor volumen con frecuencia no logran completar la totalidad de la preparación con lo que la calidad de la limpieza puede verse afectada, resultando en colonoscopias incompletas y la necesidad de su repetición).

El PEG 2L + Ác. Ascórbico por su menor volumen puede ser administrado en pacientes con insuficiencia renal y cardíaca (clase I y II de la NYHA), demostrando seguridad cuando se compara con las

preparaciones de limpieza intestinal a base de fosfatos. Hay que tener en cuenta la advertencia de la AGEMED y FDA con respecto al uso de fosfatos para limpieza intestinal y el riesgo de fallo renal agudo. Los estudios demuestran que no es necesario dietas especiales previas al procedimiento de vaciado intestinal, a diferencia de las demás preparaciones, lo que incrementa la satisfacción del paciente y no interfiere con la vida cotidiana.

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos más relevantes:

Ensayos clínicos que comparan Moviprep® con Fosfosoda®:

Bitoun A, Ponchon T et al. "Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy". Aliment Pharmacol Ther 2006 Sept; 24: 1631-1642.

-Diseño: Estudio de equivalencia, multicéntrico, randomizado 1:1, grupos paralelos, simple ciego (endoscopista ciego y grupo externo de expertos ciego; ambos independientes), de 11 meses de duración (mayo 2002 – marzo 2003).

-Población:

Criterios de inclusión: pacientes de 18-75 años que requieran colonoscopia.

Criterios de exclusión: sospecha de obstrucción o perforación intestinal, megacolon tóxico o congénito. Pacientes con antecedentes de resección intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, insuficiencia cardíaca grado III o IV de la NYHA, insuficiencia renal documentada (creatinemia >2mg/dL), hipersensibilidad conocida a Polietilenglicoles (PEGs) o Fosfato sódico (NaP) y /o ácido ascórbico (Asc), o deficiencia conocida de G6PD o fenilcetonuria (por la presencia de ácido ascórbico o aspartamo en Moviprep®, respectivamente).

-Tratamiento:

Grupo activo: Moviprep® (PEG + Asc): 2 L del preparado + al menos 1 L de "líquido claro" adicional posteriormente (total aprox.3 L de líquido a ingerir). La primera dosis (1L) se inicia el día anterior a la colonoscopia a las 18:30h y la segunda (1L), 2 horas después.

Grupo control: Fosfosoda® (NaP): 2 frascos de 45 mL diluidos con 125 mL de agua por dosis. Cada dosis precedida y seguida por al menos 250 mL de "líquido claro" y 750 mL o más entre las dos dosis (total aprox. 2L de líquido a ingerir). La primera dosis se inicia a las 7:00h del día anterior a la colonoscopia y la segunda, 12 horas después.

En ambos grupos, no se permitió la toma de alimentos sólidos desde el inicio de la preparación intestinal.

-Variable principal de eficacia: Éxito de la limpieza intestinal en los distintos segmentos del colon (evaluado por endoscopista y por revisor experto externo mediante revisión de video de las colonoscopias realizadas). Medido con una puntuación de 0 a 4 por segmentos individuales, siendo 0="muy malo" (presencia de restos sólidos o semisólidos; colonoscopia incompleta) a 4="muy bueno" (colon vacío y limpio) y siguiendo una escala global de A a D, siendo A ="muy buena preparación" (puntuación 3 - 4), B="buena preparación" (puntuación 2), C="pobre preparación" (puntuación 1) y D="mala preparación" (puntuación 0). Se consideró "Éxito"=A ó B / "Fallo"=C ó D.

-Variables secundarias:

-Calidad global de la preparación colonoscópica, evaluada por revisor experto externo con la anterior escala de A a D y por endoscopista, con una escala analógica visual (EVA 0 – 100mm, siendo 0="excelente" a 100="muy malo").

-Respuestas del paciente a un cuestionario de aceptación y tolerancia del proceso de preparación colónica (10 ítems a cumplimentar).

-Tipo de análisis: intención de tratar.

-Resultados:

Se incluyeron 352 pacientes: 175 en el brazo PEG+Asc y 177 en el brazo NaP, de los cuales completaron el estudio 168 y 171, respectivamente.

Para la variable principal de eficacia de analizaron 282 casos, sin que se especifique cuántos corresponden a cada brazo.

Resultados eficacia				
Variable evaluada en el estudio	PEG + Asc	NaP	Diferencia	p (IC 95%)
Éxito de la limpieza intestinal (% Grado A + B)				
Evaluación experto externo ciego	72.5%	63.9%	+8.6 %	ns (-2.3%, +19.4%)
Evaluación endoscopista ciego	68.3%	70.8%	-2.5%	ns (-12.4%, +7.4%)
Calidad global de la preparación				
Evaluación endoscopista ciego (EVA 0-100mm, siendo 0="excelente" y 100="muy malo")	39.8 mm	32.7 mm	+7.1	<0.05 (+2.3,+11.9)

La calidad global de la preparación evaluada por revisor experto externo fue del 46% de grado A y 26,5% de grado B en el brazo de PEG+Asc frente al 23% de grado A y 40,9% de grado B en el brazo de NaP. No se aportan los resultados del endoscopista por esta escala.

Aceptación y tolerancia del proceso			
Variable evaluada	PEG + Asc	NaP	p
Proporción de pacientes que consumen la solución por completo	85.8%	97.6%	<0.001
Proporción de pacientes que consumen \geq 75% de la solución	97.0%	99.4%	ns
Facilidad para ingerir ("bastante fácil / muy fácil")	56.8%	77.4%	<0.001
Sabor ("bastante bueno")	43.2%	28.0%	0.002
Recomendaciones dietéticas previas ("bastante / muy satisfactorias")	95.9%	49.4%	<0.001
Repercusión en la ausencia al puesto de trabajo (media jornada o un día completo)	9.6%	35.6%	<0.001
Repercusión en la actividad personal (aceptación preparación intestinal: "bastante buena / buena")	78.9%	63.7%	0.003
Buena disposición para tomar de nuevo la preparación, si se requiere	82.1%	73.7%	0.061
Grado de preferencia de la presente preparación frente a preparaciones anteriores ("mejor / comparable")	81.3%	74.4%	0.648
Satisfacción global del procedimiento de preparación intestinal (EVA, donde 0=totamente aceptable y 100=totamente inaceptable)	20.4	23.9	ns

-Conclusiones:

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al éxito de la limpieza intestinal.

La calidad global de la preparación intestinal evaluada por endoscopista mediante escala EVA es favorable a NaP. La calidad global grado A ("muy buena preparación") evaluada por revisor externo es superior a PEG+Asc (no se aportan los datos esta variable por endoscopista).

La aceptación y tolerancia del proceso fue favorable en algunos ítems a PEG+Asc y en otros a NaP, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la valoración de la satisfacción global del procedimiento. No obstante, el horario de administración de NaP (Fosfosoda[®]) en nuestro centro difiere en parte del expuesto en el EECC.

Ensayos clínicos que comparan Moviprep[®] (PEG + Asc) con PEG 4L (equivalente a Solución Evacuante de Bohm[®]):

Ell C, M.D.,Ph.D., et al. "Randomized trial of low-volume PEG Solution versus standard PEG + Electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy". *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-11.

-Diseño: Estudio de no inferioridad, multicéntrico, simple ciego (endoscopista ciego y grupo externo de expertos ciego; ambos independientes), randomizado 1:1, de 7 meses de duración (junio 2002 - diciembre 2002).

-Población:

Criterios de inclusión: pacientes de 18-85 años que requieran colonoscopia.

Criterios de exclusión: íleo, obstrucción intestinal, megacolon tóxico, antecedentes de resección colónica, insuficiencia cardíaca (NYHA III o IV), HTA no tratada o no controlada (TA \geq 170/100mmHg), insuficiencia hepática o renal severa. Mujeres embarazadas o lactantes. Pacientes en tratamiento con determinada medicación que requiera concentraciones séricas estables. Pacientes con deficiencia de G6PD o fenilcetonuria.

-Tratamiento:

Grupo activo: Moviprep[®] (PEG + Asc): 1 L solución + 0,5 L de "líquido claro" la tarde de antes y la mañana del procedimiento (total 3 L).

Grupo control: PEG 4L: 2 L solución la tarde de antes y la mañana del procedimiento (total 4 L).

Ambos preparados se dividieron en dos tomas, comenzando con la primera la noche anterior a la colonoscopia (22:00h) y la segunda, la mañana del procedimiento (al menos 1 hora antes del mismo).

Mismas indicaciones dietéticas previas en ambos grupos (no se permitió la toma de alimentos sólidos desde el inicio del procedimiento de preparación).

-Variable principal de eficacia: Éxito de la limpieza intestinal (evaluado por endoscopista y revisor experto externo). Se siguió la misma escala que en ensayo anteriormente descrito.

-Variables secundarias: Adherencia y grado de aceptación del tratamiento (cumplimentación de cuestionario).

-Tipo de análisis: intención de tratar.

-Resultados:

Se incluyeron 359 pacientes: 180 en el brazo PEG + Asc y 179 en el brazo PEG, de los cuales 153 (85,0%) y 155 (86,6%), respectivamente, cumplieron el protocolo y se obtuvieron videos del procedimiento.

Resultados eficacia				
Variable evaluada en el estudio	PEG + Asc (n=153)	PEG (n=155)	Diferencia	p (IC 95%)
Éxito de la limpieza intestinal (% Grado A ó B)				
Evaluación experto externo ciego	88.9%	94.8%	-5.9 %	ns (-0.1 – 12.0)
Evaluación endoscopista ciego	89.5%	92.3%	-2.8%	ns(-3.7 – 9.1)
Adherencia:				
a)Proporción de pacientes que consumen al menos el 75% de la solución	85%	87%		ns
b)Proporción de pacientes que consumen toda la solución	No se aporta	No se aporta		p=0.035
c)Proporción de pacientes que consumen >75% y <100% de la solución	7%	14%		p=0.035
Aceptación: (EVA 0-100; siendo 0="excelente" a 100="muy mala")	27.6±14.8	34.2±19.2		p<0.025
Sabor solución:(Escala verbal: "bueno", "satisfactorio" o "malo")				
Bueno	47%	21%		p<0.025
Malo	12%	26%		p<0.025
Problemas en la ingesta de la solución: (Escala verbal: "sin problemas", "algunos problemas" o "muchos problemas")				
Sin problemas	74%	53%		p<0.05
Algunos problemas	No se aporta	No se aporta		
Muchos problemas	4%	8%		p=0.195

-Conclusiones:

La solución PEG+Asc fue tan eficaz como la solución estándar de PEG en términos de éxito en la limpieza del intestino para colonoscopia. Ambos tratamientos fueron generalmente bien tolerados. La aceptación del procedimiento fue favorable al grupo de PEG+Asc. No se documentaron efectos adversos graves.

5. Evaluación de la seguridad

Información sobre seguridad en ficha técnica:

Reacciones adversas	PEG + Asc (Moviprep®)	NaP (Fosfosoda®)	PEG (Solución Evacuante de Bohm®)
Muy frecuentes	Malestar, sed, dolor abdominal, náuseas, distensión abdominal, molestia anal.	Náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, debilidad, mareo.	Náuseas, distensión abdominal
Frecuentes	Vómitos, dispepsia, alteraciones del sueño	Vómitos	
Poco frecuentes	Alteraciones electrolíticas: aumento o descenso concentraciones séricas (fosfato, bicarbonato, calcio, cloro)	Hipernatremia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia y acidosis, deshidratación	Calambres abdominales, vómitos, irritación anal
Muy poco frecuentes		Nefrocalcinosis (asociada a insuficiencia renal transitoria), IAM, arritmias, parestesia	Urticaria, dermatitis

Contraindicaciones:

Obstrucción o perforación gastrointestinal, alteraciones del vaciamiento gástrico (p.e. gastroparesia), íleo, fenilcetonuria (debido a la presencia de aspartamo), deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (debido a la presencia de ascorbato), hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, megacolon tóxico con complicaciones inflamatorias graves del tracto gastrointestinal, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Estudio Bitoun:

El perfil de seguridad en ambos productos fue muy bueno, aunque ligeramente mejor en el grupo de PEG+Asc, particularmente respecto a las concentraciones séricas de potasio y los riesgos asociados a tales cambios (el uso de NaP resultó en hipopotasemia en 10 pacientes, siendo grave en 2 de ellos). El porcentaje de pacientes que presentó al menos un evento adverso clínicamente significativo fue 3.0% para PEG+Asc y 11% para NaP ($p=0.003$).

Revisión sistemática:

Belsey J, Epsein D, Heresbach D. "Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol". Aliment Pharmacol Ther 2008; 29:15-28.

-Diseño: Revisión sistemática en PUBMED, Cochrane Library, Agencias de Farmacovigilancia de casos publicados sobre efectos adversos graves asociados a PEG o NaP e informes de la FDA.

-Resultados: se identificaron 58 publicaciones desde enero 2006 hasta diciembre 2007 sobre efectos adversos relacionados en 131 pacientes (109 pacientes que utilizaron NaP y 22 con PEG).

Efectos adversos identificados	
Asociados a PEG	Asociados a NaP
a) Alteración aguda de la homeostasis de sodio (hiponatremia, convulsiones / hipernatremia asociada a deshidratación)	a) Alteración aguda de niveles de calcio y homeostasis electrolítica (por absorción en exceso de NaP en pacientes con aclaramiento renal disminuido, resultando en elevación de las concentraciones séricas de sodio y fosfato y disminución del calcio y el potasio). Puede aparecer hipernatremia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia y acidosis. Manifestaciones: -Moderadas: parestesias, tetania, alteraciones en el ECG, arritmias, convulsiones. -Severas: fallo renal agudo
b) Alteración del tracto GI superior (causada por vómitos)	b) Nefrocalcinosis (por depósito fosfato cálcico en los túbulos renales) asociada a nefropatía aguda por fosfatos y a insuficiencia renal transitoria
c) Reacciones alérgicas (anafilaxis y angioedema)	c) Ulceraciones de la mucosa colónica
d) Aspiración tras administración por sonda nasogástrica	

-Conclusiones:

-Los autores de la revisión aconsejan que los resultados presentados deben ser interpretados con precaución al desconocerse el número total de prescripciones, por lo que el porcentaje de efectos adversos identificados para los dos agentes no pueden ser comparados directamente.

-Los efectos adversos identificados fueron poco frecuentes pero potencialmente graves. Al tratarse de casos puntuales, que suponen una pequeña proporción, según los autores, es imposible determinar la proporción de pacientes que podrán experimentar estos efectos adversos.

-El daño renal irreversible asociado a la nefrocalcinosis parece estar relacionado con el estado previo de la función renal del paciente, así como la toma de fármacos relacionados, como diuréticos, IECA. No se detectaron casos de nefrocalcinosis en pacientes tratados con PEG.

Nefrocalcinosis por Fosfosoda® / Alerta de la FDA:

La mayoría de los casos afectaron a mujeres, especialmente de avanzada tratadas con diuréticos, IECA, ARA-II o AINEs. Algunos casos se han dado en pacientes sin factores previos condicionantes.

-Los factores predisponentes son: >55 años, ante hipovolemia, enfermedad renal de base, colitis activa, pacientes en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos.

-Para prevenir esta RAM es necesario beber mucho líquido antes y después de la administración de Fosfosoda®.

-La FDA pide al laboratorio que advierta del riesgo en la ficha técnica y que haga un EECC en el que se evalúe el riesgo real de insuficiencia renal aguda asociada a su uso.

6.- Area económica

6.1. Coste tratamiento completo.

	Moviprep®	Fosfosoda®	Solución Evacuante de Bohm®
Coste tratamiento (PVL+IVA)	10.4€	0.78€	1.28€
Diferencia de coste		-9.62€	-9.12€

El incremento del coste se ha comparado con las alternativas disponibles en el Hospital y el precio al que éste las adquiere.

En nuestro hospital se realizan aproximadamente 5.500 tratamientos/año con Fosfosoda® y 1.200 con Solución Evacuante de Bohm®.

6.2. Impacto económico estimado.

El solicitante estima que se emplearía en un 10-20% de los pacientes tratados con la solución de Bohm® como alternativa a la Fosfosoda®, lo que supone unos 120-240 pacientes año, unos 1.100-2.200 euros/año.

7.- Conclusiones

- La idea del desarrollo de esta nueva preparación fue reducir el volumen a administrar para el vaciamiento intestinal, manteniendo la misma eficacia y seguridad que el PEG normal (4 litros). En la práctica, esta reducción de volumen no es tan acusada si tenemos en cuenta el volumen adicional de líquidos a administrar durante la preparación, como consta en la ficha técnica (lo que supondría como mínimo 2L de Moviprep® + 1L de "líquido claro").
- Los estudios de eficacia demuestran la equivalencia entre los tres preparados evaluados (Moviprep®, Fosfosoda® y Solución Evacuante de Bohm®).
- El perfil de seguridad de Moviprep® frente a la Solución Evacuante de Bohm® es similar. En comparación con Fosfosoda®, existen diferencias, identificadas como reacciones adversas poco frecuentes y en determinados pacientes.
- En cuanto al coste de Moviprep®, es casi 10 veces superior al de los otros dos productos. El elevado impacto económico que supondría no está justificado de forma global, puesto que no aporta beneficios en eficacia y seguridad en el mismo grado. El posicionamiento realizado por el solicitante parece lógico.

La Comisión de Farmacia acuerda la inclusión en la Guía del Hospital de Moviprep® como tratamiento para el vaciamiento intestinal en aquellos pacientes en los que no está aconsejado emplear Fosfosoda y es preciso evitar la ingesta elevada de líquidos: pacientes con problemas, renales, hepáticos o cardíacos.

Se hará seguimiento del consumo para controlar que su empleo se realiza en los términos previstos

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Moviprep®, Fosfosoda® y Solución Evacuante de Bohm®
2. Bitoun A, Ponchon T et al. "Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy". Aliment Pharmacol Ther 2006 Sept; 24: 1631-1642.
3. Ell C, M.D.,Ph.D., et al. "Randomized trial of low-volume PEG Solution versus standard PEG + Electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy". Am J Gastroenterol 2007; 102: 1-11.
4. Belsey J, Epsein D, Heresbach D. "Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol". Aliment Pharmacol Ther 2008; 29:15-28.
5. Alerta FDA diciembre 2008 (FDA Requires new safety measures for oral sodium phosphate products to reduce risk of acute kidney injury).