



INFORME TÉCNICO N° SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Octreotide 0.05mg/ml, 0.1mg/ml
Indicación específica:	Fistula enterocutanea neonatal y síndrome de intestino corto tras cirugía de malformación intestinal
Institución que lo solicita:	Instituto materno perinatal
Número de casos anuales:	

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Octreotide
Formulación propuesta para inclusión	Octreotide 0.05mg/ml, 0.1mg/ml
Verificación de Registro Sanitario¹:	En la base de datos de SIDIGEMID no se ha encontrado RS
Alternativas en el PNUME²:	

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Piramide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR)The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, Uppsala Monitoring, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos;
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

3.1 Fistula enterocutanea

Una fistula enterocutánea (ECF) es una comunicación anormal entre el intestino delgado o grueso y la piel. Un ECF puede surgir desde el duodeno, yeyuno, íleon, colon o el recto.³

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

³ Neelu Pal, John Geibel and et al. Intestinal Fistula Surgery: Background, Pathophysiology, Etiology. Medscape sep 18, 2015

Clasificación⁴

Las fístulas del intestino delgado se puede clasificar de acuerdo con las estructuras anatómicas involucrados, la etiología del proceso de la enfermedad que conduce a su formación, y su salida fisiológica (principalmente para las fístulas enterocutáneas).

Las clasificaciones anatómicas define las áreas de origen de la fístula, punto de drenaje, y si la fístula es interno o externo.

Las clasificaciones fisiológicas dependen de salida del contenido intestinal por la fístula en un período 24 horas.

Las clasificaciones etiológicos (por ejemplo, malignidad, enfermedad inflamatoria del intestino, o radiación) definen las entidades asociadas a la enfermedad que conduce al desarrollo de la fístula.

Cada tipo de sistema de clasificación tiene implicaciones específicas relativas a la probabilidad de cierre espontáneo, el pronóstico, el tiempo para la cirugía y planificación de la atención no operatoria. Estos esquemas de clasificación no son excluyentes; si es posible, los tres métodos deben utilizarse para clasificar cada fístula.

Basándose en salida de los contenidos entéricos generalmente clasifican en 3 categorías,

- Bajo gasto: fístula (<200 ml / día),
- Moderado gasto: fístula (200-500 mL / día)
- Alto gasto: fístula (> 500 ml / día)

Una fístula con alto gasto aumenta la posibilidad de desequilibrio hidroelectrolítico y desnutrición

Epidemiología⁵

En un estudio se reportó que aproximadamente el 95% de ECF fueron postoperatorios y el íleon fue el área más común de la ECF. El 49% de las fístulas fueron de alto gasto y 51% de bajo gasto.

ECF son una presentación común en las salas de cirugía general, ya pesar de los avances en el manejo de estas lesiones, siguen siendo responsables de una significativa tasa de mortalidad, que van desde 5- 20%, debido a sepsis asociada, alteraciones nutricionales y desequilibrios electrolíticos.

Causas⁶

- Posoperatorias
- Traumáticas
- Espontaneas

Las ECF formadas por causas espontáneas se presentan en aproximadamente en el 20- 30% de los casos, son los siguientes:

- Malignidad
- La radiación enteritis con perforación
- Intra-abdominal
- Septicemia

⁴ Neelu Pal, John Geibel and et al. Intestinal Fistula Surgery: Background, Pathophysiology, Etiology. Medscape sep 18, 2015

⁵ Neelu Pal, John Geibel and et al. Intestinal Fistula Surgery: Background, Pathophysiology, Etiology. Medscape sep 18, 2015

⁶

- La enfermedad inflamatoria intestinal tal como la enfermedad de Crohn

Fisiopatología⁷

La fisiopatología de todas las formas de fístulas del intestino delgado se relaciona con la exposición de los tejidos no intestinal a los contenidos intestinales debido a la fístula. La flora intestinal bacteriana conduce a la contaminación y el eventual desarrollo de sepsis. El efecto local de fluido intestinal puede ser perjudicial o corrosivos para el tejido no intestinal, que conduce a la degradación, erosión y pérdida del órgano normal o la función del sistema de órganos.

El mecanismo de formación de la fistula es el siguiente:

El trauma quirúrgico es la más común causa de la formación de fístula enterocutánea. Enterotomías inadvertidas y la fuga del contenido intestinal por las anastomosis intestinales producen la formación de abscesos. El absceso erosiona a través la pared abdominal, generalmente en la zona de la incisión o sitio drenaje del quirúrgico. Esto resulta en la comunicación de la luz intestinal con la superficie de la piel, formando una anastomosis intestinal susceptible a la dehiscencia parcial o completa en la presencia de alteración de suministro de sangre a la zona, hipotensión sistémica, la tensión de línea de sutura anastomótica, infección perianastomótica, y deterioro del segmento de intestino con anastomosis.

La exposición del intestino a malla protésica o a un gran defecto abdominal puede llevar a la erosión de la pared, lo que resulta en una fístula enterocutánea. Los tubos de drenaje intraperitoneal pueden erosionar en el lumen intestinal, dando lugar a la formación de fístulas enterocutáneas.

3.2. Síndrome del intestino corto (SBS)

Es un estado de malabsorción que ocurre generalmente luego de la resección del intestino delgado. Esta es una definición funcional que implica una mala absorción de una cantidad significativa de los dos macronutrientes y micronutrientes y no es necesariamente dependiente de la pérdida de intestino o una longitud particular del intestino. El SBS es la causa más común de insuficiencia intestinal, un término que se refiere al estado cuando la función gastrointestinal no es suficiente para mantener el estado nutricional y la hidratación sin suplementación intravenosa o enteral.⁸

El tipo y la gravedad de las manifestaciones clínicas de la SBS varían. Dependiendo de la edad del paciente, la cantidad y ubicación del intestino afectado. Los pacientes con SBS pueden tener cualquier combinación de los siguientes problemas:

- Pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos
- Incapacidad para absorber energía y proteínas adecuadas
- Incapacidad para absorber las vitaminas y minerales necesarios

3.2.1 Adaptación intestinal

El curso clínico de la SBS depende del proceso de adaptación intestinal. La adaptación se caracteriza por el alargamiento de las vellosidades intestinales, que está más se asociada con

⁷ Neelu Pal, John Geibel and et al. Intestinal Fistula Surgery: Background, Pathophysiology, Etiology. Medscape sep 18, 2015

⁸ Vanderhoof J, Pauley-Hunter R, Jensen C, Motil K, Hoppin A. Chronic complications of the short bowel syndrome in children. Uptodate Sep 2015

un aumento en la capacidad de absorción, que con la regulación positiva de transportadores específicos. Además, el intestino delgado típicamente se dilata, lo que aumenta aún más la superficie global de absorción.

Los factores que mejoran la adaptación intestinal incluyen:

- La alimentación enteral
- Hormonas tróficas gastrointestinales incluyendo GLP-2, un estímulo que está mediada principalmente por la presencia de grasa en el lumen intestinal.
- Posibles efectos directos de nutrientes específicos como la glutamina

El uso de factores de crecimiento específicos en modelos animales de SBS y en pequeños estudios en humanos es un área aun de investigación activa.

3.2.2 Epidemiología⁹

La incidencia del síndrome de intestino corto (SBS) es de aproximadamente 0.02 a 0.1 % entre todos los nacidos vivos, de 0,5 a 2,0 % entre las admisiones neonatales en la unidad de cuidados intensivos y de 0,7 % entre los lactantes de muy bajo peso al nacer. Aproximadamente el 80 por ciento de SBS en pacientes pediátricos se desarrolla durante el período neonatal.

Las tasas de mortalidad estimadas para los bebés y niños con SBS varían considerablemente, en función de las definiciones y causas de la SBS en las poblaciones muestreadas. La mayoría de las estimaciones de mortalidad son entre 20 y 40 %, siendo el 60 % atribuida a muertes por insuficiencia hepática. En un informe del Consorcio de insuficiencia intestinal Pediátrica, el 27 % murió, el 26 % se sometió a trasplante intestinal, finalmente el 47 % suspendieron la nutrición parenteral (NP). La PN es el factor de riesgo más importante para la enfermedad hepática en niños con SBS. Por lo tanto, el manejo óptimo de la SBS para reducir la necesidad de PN es esencial.

3.2.3 Causas¹⁰

En el grupo de edad neonatal, las causas más comunes de la SBS son

- Enterocolitis necrotizante (NEC) con un 35 %
- Íleo meconio complicada 20 %
- Defectos de la pared abdominal 12,5%
- Atresia intestinal 10% y
- El vólvulo 10 %.

En la infancia, las causas primarias de la SBS son

- Traumatismos,
- Vólvulo, y
- Enfermedad de Crohn.

Las causas menos comunes incluyen

- Enfermedad de segmento largo de Hirschsprung y
- Síndromes hipomotilidad intestinal, como el síndrome Berdon.

3.2.4 Probabilidad de reanudar una dieta oral¹¹

⁹ Vanderhoof J, Pauley-Hunter R, Jensen C, Motil K, Hoppin A. Management of the short bowel syndrome in children. Uptodate Sep 2015

¹⁰ Vanderhoof J, Pauley-Hunter R, Jensen C, Motil K, Hoppin A. Management of the short bowel syndrome in children. Uptodate Sep 2015

¹¹ Vanderhoof J, Pauley-Hunter R, Jensen C, Motil K, Hoppin A. Management of the short bowel syndrome in children. Uptodate Sep 2015

La probabilidad de éxito de la transición a la alimentación enteral en el SBS depende de varios factores:

- La longitud del intestino delgado restante
- Del segmento (s) de intestino delgado que se mantiene, y de la presencia de la válvula ileocecal y colon
- De la adaptación intestinal

En muchos casos, el proceso de adaptación intestinal, puede permitir la transición a la alimentación oral. Durante las últimas dos décadas, los avances en el cuidado de los pacientes con SBS dio lugar a una menor duración de la nutrición parenteral (NP), y significativamente mayor promedio en el peso para la edad de los bebés con SBS, en comparación con las cohortes anteriores.

La tasa metabólica basal de los niños con SBS puede ser otro factor de éxito para suspender la nutrición parenteral.

3.2.5 Fisiopatología¹²

El intestino delgado del neonato es de aproximadamente 250 cm de longitud. En la edad adulta, el intestino delgado crece hasta aproximadamente 750 cm. Como consecuencia, el bebé y el niño pequeño tienen un pronóstico a largo plazo favorable en comparación con un adulto con respecto a potencial de crecimiento intestinal después de la resección intestinal. La adaptación intestinal puede tomar semanas o meses para ser alcanzados; mientras tanto, los niños que han tenido resección intestinal necesitan apoyo nutricional a través de diversas medidas terapéuticas, incluyendo la nutrición parenteral. El duodeno y el yeyuno son responsables de la absorción de la mayoría de los constituyentes de la dieta, excepto de los ácidos biliares y de vitamina B12.

El yeyuno se caracteriza por largas vellosidades y una amplia área de absorción. Las uniones estrechas son relativamente grandes, lo que hace al epitelio más poroso a moléculas grandes y el flujo libre y rápido de agua y electrolitos. En comparación, el íleon tiene vellosidades más cortas y un área superficial de menos de absorción que el yeyuno. Además, las uniones estrechas son más pequeñas, lo que permite menos flujo de agua y electrolitos desde el espacio vascular en el lumen intestinal, y, en consecuencia, el íleon es más eficiente en la absorción de agua. Aunque los nutrientes son menos absorbidos en el íleon, tiene receptores en sitios específicos para la absorción de ácidos biliares y vitamina B12. Además, muchas hormonas gastrointestinales que afectan a la motilidad intestinal, incluyendo enteroglucagón y péptido YY, se producen en el íleon. Los sitios del intestino delgado de la absorción de nutrientes son los siguientes:

- Duodeno Hierro
- Yeyuno Los hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas
- Íleon los ácidos biliares, vitamina B12

En general, en la práctica la totalidad de la digestión y la absorción se completa dentro de los primeros 100-150 cm de yeyuno en un individuo sano. En ausencia de un colon intacto, la longitud mínima de intestino sano necesario para evitar la nutrición parenteral es de aproximadamente 100 cm. Los pacientes que tienen menos de 100 cm de yeyuno presentan malabsorción significativa. Aunque el íleon está limitado en su capacidad para formar quilomicrones en comparación con el yeyuno, los estudios han demostrado que el íleon tiene una mayor función de adaptación en cuanto a la mejora de su función de absorción en presencia del síndrome de intestino corto. Del mismo modo, los estudios en animales han

¹² Cuffari C, Bhatia J and et al, Pediatric Short Bowel Syndrome Treatment & Management. Medscape. Updated: Apr 27, 2014

demostrado que el tiempo de tránsito intestinal es más probable que mejorar (es decir, aumentar) en pacientes con resección de intestino delgado en comparación con el tiempo de tránsito de los pacientes con resección del intestino delgado distal

El yeyuno no puede desarrollar sitios específicos para vehículos que transporten la vitamina B12 y sales biliares y en consecuencia, éstos son mal absorbidos permanentemente en pacientes, después de la resección ileal. Además, la pérdida de enteroglucagón y péptido YY no puede ser enfatizada en la regulación de la motilidad del intestino delgado

3.3. Tratamiento¹³

3.3.1 Fistula enterocutánea

El tratamiento conservador generalmente se debe administrar durante un período que va desde unas pocas semanas a unos pocos meses. Los principios de la terapia no quirúrgica para ECF incluyen las siguientes:

- Rehidratación
- Administración de antibióticos
- Corrección de la anemia
- Reposición de electrolitos
- Drenaje de absceso obvia
- Apoyo nutricional
- Control de la fístula de drenaje
- Protección de la piel

Con la terapia de apoyo antes mencionado, cierre espontáneo se produce en casi 70% de los pacientes. En un estudio de 186 pacientes, Reber et al encontraron que el 91% de los pequeños fístulas intestinales que cerraron espontáneamente lo hicieron dentro de 1 mes después de la sepsis fue curada. Las fístulas restantes que cerraron espontáneamente lo hicieron a finales de 3 meses después que la sepsis fue curada, con el resto de las lesiones que requieren el cierre quirúrgico

Uba et al, informaron de que la mayoría de ECF en niños cerraron espontáneamente luego de una nutrición con alto contenido de proteínas y carbohidratos. Los investigadores encontraron que hipoalbuminemia y la localización yeyunal eran variables importantes que resulta en cierre no espontánea, mientras que la hipopotasemia, la sepsis y la hipoproteinemia / hipoalbuminemia fueron factores de riesgo para la alta mortalidad en los niños con ECF.

Para el control de las fistulas de alto drenaje puede usarse fármacos análogos de somatostatina de acción prolongada, octreotide, que actúa mediante la inhibición de las hormonas gastrointestinales. Se ha reportado que la administración de octreotida disminuye la producción de la fístula, pero si acorta el tiempo necesario para el cierre de la fístula queda por demostrar. Draus et al recomienda un ensayo de 3 días con octreotida, y mantenerlo si la salida de la fístula es reducido durante este tiempo, (Uso de octreotida se asocia con una mayor incidencia de coleditiasis.). Dos metaanálisis recientes mostraron que la somatostatina y sus análogos han disminuido el tiempo de cierre de la fístula y el aumento de la tasa de cierre. Sin embargo, no hubo ningún cambio significativo en la mortalidad con el uso de la somatostatina o sus análogos.

3.3.2 Síndrome del intestino delgado

¹³ Vanderhoof J, Pauley-Hunter R, Jensen C, Motil K, Hoppin A. Management of the short bowel syndrome in children. Uptodate Sep 2015

Manejo temprano

Durante el primer período después de la resección intestinal, los objetivos principales son el mantenimiento de un buen estado nutricional a través de la administración de la nutrición parenteral (NP) y la prevención de alteraciones de líquidos y electrolitos (tabla 1).

La nutrición enteral se inicia rápidamente, pero en esta fase temprana, la mayor parte de la energía se entrega a través PN.

En la fase temprana son comunes las pérdidas de grandes volúmenes de líquido a través de pequeñas secreciones intestinales gástricas o proximales. Como resultado, los protocolos de reposición de líquidos con sodio, potasio, cloruro, y magnesio son importantes. Se deben medir los líquidos y electrolitos que se pierden a través de una ostomía o en las heces cada dos horas para ser reemplazados. Esta solución debe ser administrada separada de la solución de nutrición parenteral, para permitir la sustitución oportuna y precisa de las pérdidas de líquidos y electrolitos.

Los pacientes con SBS pueden desarrollar hipersecreción de ácido y fluidos gástricos, que pueden reducir el pH por debajo del nivel óptimo necesario para la absorción de grasa (por inactivación de la lipasa pancreática y desconjugación de las sales biliares), alterar la absorción enteral de los fármacos, y aumentar las pérdidas de líquido intestinal. Este fenómeno se demostró en un caso clínico de un paciente con SBS cuya diarrea mejoró después de vagotomía y piloroplastia para sangrado péptico.

Para suprimir la hipersecreción gástrica inicialmente debe administrarse un receptor antagonista de la histamina 2 (H2 bloqueador) por vía intravenosa, y esto puede mejorar la absorción de nutrientes y reducir las pérdidas de líquido. Si el medicamento muestra cierta eficacia en la reducción de las pérdidas de líquido o en la mejora de la absorción, la supresión de ácido debe continuarse durante varios meses. Los estudios en adultos sugieren que un inhibidor de la bomba de protones oral también puede ser eficaz, pero este enfoque no está tan bien estudiado.

La hipersecreción gástrica normalmente se resuelve durante los primeros meses después de la cirugía y debe intentar suspender la administración de medicamentos supresores de acidez unos meses después de la resección intestinal.

3.3.1 Descripción de la tecnología a evaluar

Octreotide

Es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural, con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción considerablemente superior. Inhibe la secreción basal y patológicamente aumentada de la hormona del crecimiento (GH), y de péptidos y serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP).¹⁴

Farmacocinética¹⁵

Octreotide se absorbe de forma rápida y por completo tras la administración subcutánea. Las

¹⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios AGEMPS. Octreotide. Ficha Técnica del Producto. 2007

¹⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios AGEMPS. Octreotide. Ficha Técnica del Producto. 2007

concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos. La eliminación después de administración subcutánea tiene lugar con una vida media de 100 minutos. Después de la administración intravenosa la eliminación es bifásica con vidas medias de 10 y 90 minutos, respectivamente. El volumen de distribución es de 0,27 l/kg de peso corporal y el aclaramiento corporal total es de 160 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas alcanza el 65%. La cantidad de Octreotida unida a las células sanguíneas no es significativa.¹⁶

Farmacodinamia

Octreotide ejerce acciones farmacológicas similares a la hormona natural, la somatostatina.¹⁷

En individuos sanos normales Octreotida presenta efectos sobre la inhibición de¹⁸:

- Liberación de la hormona del crecimiento (GH) estimulada por: arginina, ejercicio e hipoglucemia inducida por insulina.
- Liberación postprandial de insulina, glucagón, gastrina, otros péptidos del sistema GEP, y liberación de insulina y glucagón estimulada por arginina.
- Respuesta de la hormona estimulante del tiroides (TSH) inducida por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

Los efectos de Octreotida en los distintos tipos de tumores entre ellos en los VIPomas son los siguientes¹⁹:

La característica bioquímica de estos tumores es la superproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de Octreotida produce un alivio de la diarrea secretora grave, típica de esta afección, con la consecuente mejoría en la calidad de vida. Esto va acompañado de una mejoría de las anomalías electrolíticas asociadas, por ej.: hipokaliemia, permitiendo suprimir el fluido parenteral, enteral y el suplemento electrolítico. En algunos pacientes, el TAC (tomografía axial computerizada) revela una interrupción o disminución de la progresión del tumor, incluso la reducción del mismo, fundamentalmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica va acompañada, generalmente, de una reducción en los niveles plasmáticos de VIP, que pueden descender hasta niveles normales de referencia.

Se ha demostrado que dosis únicas de octreotide inhiben la contractilidad de la vesícula biliar para disminuir la secreción biliar en voluntarios normales. En ensayos clínicos controlados, la incidencia de cálculos biliares o la formación de barro biliar se incrementó notablemente con su uso.²⁰

Indicaciones aprobadas²¹

No se encuentra aprobado para su uso en el tratamiento de fístula enterocutánea así como para el Síndrome de intestino corto. Las indicaciones aprobadas por las agencias de los países alta vigilancia sanitaria son:

- Acromegalia.- Para el control sintomático y reducción de los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento y Somatomedina-C en pacientes con acromegalia que responden inadecuadamente al tratamiento convencional. El tratamiento con Octreotida también está indicado en pacientes acromegálicos que presentan malas condiciones físicas o se muestran poco dispuestos a sufrir una intervención quirúrgica, o en el período intermedio hasta que la radioterapia resulte completamente efectiva.

¹⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios AGEMPS. Octreotide. Ficha Técnica del Producto. 2007

¹⁷ Food and Drug Administration FDA. Octreotide. Ficha Técnica de aprobación del Producto. 2012

¹⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios AGEMPS. Octreotide. Ficha Técnica del Producto. 2007

¹⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios AGEMPS. Octreotide. Ficha Técnica del Producto. 2007

²⁰ Food and Drug Administration FDA. Octreotide. Ficha Técnica de aprobación del Producto. 2012

²¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios AGEMPS. Octreotide. Ficha Técnica del Producto. 2007

- Tumores gastroenteropancreáticos Para la mejoría de los síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos: - Tumores carcinoides. - VIPomas. - Otros tumores gastroenteropancreáticos: glucagonomas, gastrinomas, insulinomas, GRFomas. Octreotida no es un tratamiento antitumoral y no resulta curativo en estos pacientes.
- Prevención de las complicaciones surgidas tras la cirugía pancreática
- Varices gastro-esofágicas sangrantes En el tratamiento de urgencia para detener la hemorragia y proteger de una hemorragia recurrente debido a varices gastro-esofágicas en pacientes afectados de cirrosis. Octreotida debe ser utilizado en asociación con un tratamiento específico, como es, la escleroterapia endoscópica

3.3.2 Recomendaciones para su uso

3.3.2.1 Fistula enterocutanea

- Guías de Práctica Clínica y Sumarios no se ha encontrado recomendaciones para el uso de Octreotida en la población neonatal.

3.3.2.2 Síndrome de intestino corto

- Guías de Práctica Clínica

No se ha encontrado GPC que recomiende su uso en la población neonatal

- Sumarios

Las recomendaciones que se encuentran en los sumarios están enfocados para niños mayores de un año

En Uptodate²² se encuentra la siguiente recomendación sobre el uso de Octreotide en el tratamiento del síndrome de intestino corto en niños:

Varios enfoques farmacológicos han sido probados en un esfuerzo para mejorar la adaptación intestinal y la tolerancia a la alimentación. Entre ellos tenemos a los fármacos antimotilidad como Octreotide. Este fármaco aumenta el tiempo de tránsito en el intestino delgado, sin embargo se vuelve menos eficaz en el tiempo porque desarrolla taquifilaxia. Además, octreotida interfiere con el proceso de adaptación, y predispone a los pacientes al desarrollo de cálculos biliares para los que ya están en alto riesgo. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución y sólo en las últimas etapas de la terapia (es decir, dos o más años después de la aparición de SBS, cuando adaptación intestinal ha sido alcanzada)

En la Medscape²³ sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con el síndrome de intestino corto se establece lo siguiente:

La octreotida se utiliza muy poco para limitar la cantidad de pérdidas intestinales después de la resección intestinal. Su uso en pacientes pediátricos es controversial debido a la preocupación de los efectos sobre el crecimiento y el empeoramiento de la enfermedad hepática colestásica.

IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

En la Ficha técnica de aprobación del producto de la FDA (2012)²⁴, se sostiene la eficacia de Octreotide en la población pediátrica no han sido demostrada. No se han realizado ensayos

²² Vanderhoof J, Pauley-Hunter R, Jensen C, Motil K, Hoppin A. Management of the short bowel syndrome in children. Uptodate Sep 2015

²³ Cuffari C, Bhatia J and et al, Pediatric Short Bowel Syndrome Treatment & Management. Medscape. Updated: Apr 27, 2014

²⁴ Food and Drug Administration FDA. Octreotida. Ficha Técnica de aprobación del Producto. 2012

clínicos controlados formales para evaluar la eficacia de Octreotide en pacientes pediátricos menores de 6 años.

4.1. Fistula enterocutanea

No se ha encontrado evidencia científica de calidad que evalué la eficacia de Octreotide en el tratamiento de fistula enterocutanea en la población neonatal.

La evidencia encontrada se refiere a dos reportes de un caso cada uno. Uno de los reportes fue publicado en el Journal de cirugía pediátrica en EE.UU. (1991) y el segundo reporte en el Journal pedriatico en Turkia (2004)

4.2 Síndrome de intestino corto

No se encontrado evidencia de buena calidad científica que sustente el uso de Octreotide para el tratamiento de síndrome del intestino corto en la población neonatal.

Se ha encontrado 2 revisiones narrativas sobre el uso de Octreotide en las complicaciones de SBS referidas a la diarrea refractaria (Batra y Tauber et al)

La revisión narrativa de Batra (2013)²⁵ sobre el manejo de SBS en infantes sostiene que entre las drogas antisecretorias empleadas para su tratamiento se encuentra Octreotide que generalmente es más eficaz en diarrea secretora pero también tienen algún papel en la diarrea que se presenta en SBS. Esta afirmación se hace en base a una revisión realizada por MJ G Farthing (1994) sin embargo en esta revisión se citan dos estudios que se han realizados en infantes mayores de un mes.

La revisión de Tauber et al (1994)²⁶ sobre el uso clínico de octreotide en pacientes pediátricos sostiene que la experiencia con este fármaco en niños es limitado sin embargo su potencial uso es extensivo. En esta revisión las edades de los niños para los casos de diarrea en SBS fue de 8 semanas a 16 años.

Refer-ence	Age at presen-tation	Diagnosis	Octreotide treatment	Durations of treatment	Stool output pretreatment	Stool output posttreatment
[52]	8 weeks	WDHA syndrome	70-100 µg b.i.d.	> 11 months	1500-2500 ml/day	<320 ml/day
[38]	4.75 years	Profuse ileostomy losses	50-100 µg/day	28 days	1200 ml/day	350 ml/day
[30]	5 years	Ileostomy diarrhea	100 µg/day	25 days	88 ml/kg/day	43 ml/kg/day
[31]	3 months	Ileostomy diarrhea	20-50 µg/day	25 days	57 ml/kg/day	22 ml/kg/day
[4]	3 days	Congenital microvillus atrophy	100 µg b.i.d.	31 days	210 ml/kg/day	150 ml/kg/day
[16]	16 years	Carcinoid tumor	50-200 µg t.i.d.	Not stated	Not stated	Not stated
[50]	5 years	Pancreatic cholera syndrome	200 µg b.i.d.	8 months	Diarrhea well controlled	
[20]	1 week	Secretory diarrhea	Titrated to 1.9 µg/kg b.i.d.	40 weeks	290 ml/kg/day	80 ml/kg/day
[26]	6 months	Intractable secretory diarrhea	18 µg/kg/day reduced to 3.5 µg/day	8 weeks	440 ml/day	180 ml/day

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

²⁵ A. Batra, R.M. Beattie. Management of short bowel syndrome in infancy. Early Human Development 89 (2013) 899-904

²⁶ Farthing M. Octreotide in the treatment of refractory diarrhoea and intestinal fistulae. Gut 1994; supplement 3: S5-S10

En la Ficha técnica de aprobación del producto de la FDA (2012)²⁷ se sostiene que Seguridad de Octreotide en la población pediátrica no han sido demostrada. No se han realizado ensayos clínicos controlados formales para evaluar la seguridad en pacientes pediátricos menores de 6 años. En informes posteriores a la comercialización, eventos adversos graves, como hipoxia, lenterocolitis necrotizante y la muerte, han sido reportado con el uso Sandostatin en los niños, sobre todo en menores de 2 años de edad. Los relación de estos eventos a la octreotida no se ha establecido ya que la mayoría de éstos pacientes pediátricos tenían graves trastornos comórbidos subyacentes.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

Medicamento	Concentración	Dosis diaria	Costo/diario S/.	Costo/por tratamiento (1 a 3 semanas) S/.
Octreotide Ampolla	0.05 mg/ ml 0.1 mg/ ml	1-10 mcg/k	70	350

VII. Resumen del estatus regulatorio

EMA/FDA/AEMPS/MHRA/ /HEALTH CANADA/ FRANCIA

No se encuentra autorizado para su comercialización en la indicaciones de Fistula enterocutanea y síndrome de intestino corto

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente

No se encuentra incluido.

VIII. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Octreotide 0.05mg/ml, 0.1mg/ml inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Debido a que el nivel de la evidencia actual no soporta la indicación solicitada.

²⁷ Food and Drug Administration FDA. Octreotide. Ficha Técnica de aprobación del Producto. 2012