



## **INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA**

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

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Octreotida 0.05mg/mL y 0.1mg/mL
<b>Indicación específica:</b>	En quilotorax congénito o adquirido, secundario a cirugía de tórax con lesión del conducto torácico. Disminuye flujo sanguíneo intestinal, por vasoconstricción de circulación esplácnica, con disminución del flujo linfático. Linfáticos tendrían receptores para la somatostatina y su análogo el Octreotida, el tratamiento puede ser necesario por 1a 3 semanas.
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Materno Perinatal
<b>Número de casos anuales:</b>	No indica

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Octreotida
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Octreotida 0.05mg/mL Octreotida 0.1mg/mL
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Octreotida 100mcg/mL 01Registro Sanitario
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide 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, 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, Uppsala Monitoring.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

Indicación/condición clínica

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2015.

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

El quilotórax es causado por la ruptura u obstrucción del conducto torácico o sus afluentes que da lugar a la fuga de quilo (líquido linfático de origen intestinal) en el espacio pleural. Ascitis quilosa también pueden fluir en el espacio pleural. El fluido tiene típicamente un alto contenido de triglicéridos y con frecuencia una apariencia blanca, turbia o lechosa. En contraste, un derrame pleural de colesterol, que también pueden tener una apariencia lechosa, tiene una alta concentración de colesterol y complejos de lecitina-globulina que se acumulan debido a la inflamación o infección pleural.

Una concentración pleural de triglicéridos de fluido mayor que 110 mg/dl (1,24 mmol / L) apoya fuertemente el diagnóstico de un quilotórax, pero las concentraciones de triglicéridos puede ser menor que 110 mg/dl en 15 por ciento de los pacientes y menos de 50 mg / dl en 3 por ciento. La detección de quilomicrones en el líquido pleural por análisis de lipoproteína confirma la presencia de un quilotórax cuando el nivel de triglicéridos es menos de 110 mg / dl (menos de 1,24 mmol/L) y el diagnóstico se sospecha clínicamente<sup>3</sup>.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations<sup>4</sup>. Menciona:

- Lugar en la Terapia: Octreotida

A) La octreotida parece tener un papel establecido en Insulinomas tanto en el largo plazo y el tratamiento a corto plazo de los síntomas causados por GROom<sup>o</sup>s, VIPomas, glucagonomas y no resecables. Sin embargo, octreotida parece tener utilidad limitada únicamente en la gestión de los síntomas secundarios a gastrinoma e insulinomas benignas. En los pacientes con insulinomas benigna, las respuestas han sido variables, y estos pacientes son mejor tratados por la cirugía; en gastrinoma, se prefieren los agentes antsecretorios gástricos orales. Se ha sugerido que la octreotida es el agente de primera elección en el tratamiento de tumores de la hipófisis de tirotopina que producen cuando la resección del tumor no es posible. Sea o no octreotida tiene efectos antitumorales significativos en pacientes con tumores de células de los islotes. Queda por aclarar con más estudios a largo plazo.

B) En las enfermedades del tracto gastrointestinal no malignas, octreotida ha sido eficaz en la supresión de alto rendimiento diarrea secretora y fístulas.

#### IV. Tratamiento

UpToDate<sup>5</sup>. Manejo de Quilotorax

- Opciones Terapéuticas:

Una serie de intervenciones se han utilizado para tratar quilotórax, incluyendo el tratamiento de la enfermedad subyacente, el drenaje pleural, modificaciones en la dieta, la pleurodesis, y la ligadura del conducto torácico. Más modalidades raramente utilizadas incluyen somatostatina / octreotida, midodrina, sirolimus, derivación pleurovenoso pleuroperitoneal, y embolización del conducto torácico.

Terapias utilizan con poca frecuencia: Otras terapias, como la somatostatina / octreotida, derivación pleurovenoso y pleuroperitoneal, y embolización del conducto torácico, se han utilizado en un número pequeño de pacientes y se emplea generalmente cuando las terapias descritas anteriormente no han tenido éxito. Un solo caso clínico sugiere que midodrina, un agonista alfa 1-adrenérgicos causa vasoconstricción del sistema linfático.

<sup>3</sup> UpToDate. John E Heffner. Management of chylothorax.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/management-of-chylothorax?source=search\\_result&search=Octreotida&selectedTitle=15~150](http://www.uptodate.com/contents/management-of-chylothorax?source=search_result&search=Octreotida&selectedTitle=15~150)

<sup>4</sup> Micromedex. Octreotida. Fecha de acceso setiembre 2015. Disponible en

[http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/7E19AC/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/452A37/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Octreotida#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/7E19AC/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/452A37/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Octreotida#)

<sup>5</sup> UpToDate. John E Heffner. Management of chylothorax.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/management-of-chylothorax?source=search\\_result&search=Octreotida&selectedTitle=15~150](http://www.uptodate.com/contents/management-of-chylothorax?source=search_result&search=Octreotida&selectedTitle=15~150)

### La somatostatina y octreótide:

Octreotida un análogo de somatostatina que tiene una vida media más larga en la circulación, se cree que actúan sobre los receptores de la somatostatina para reducir la tasa de flujo de la linfa del conducto torácico, para disminuir el volumen de líquido dentro del conducto torácico por inhibir secreción gástrico, pancreático, y las secreciones biliares, y para inhibir la absorción desde el intestino. Debido a la reducción en la producción de quilo y el caudal, estos agentes se han utilizado en los informes de casos y series de casos para tratar quilotórax espontáneo, quilotórax congénito, quilotórax postoperatorio y quilotórax debido a la malignidad y el síndrome de uñas amarillas, a veces en combinación con una grasa reducida de dieta suplementada con triglicéridos de cadena media. El uso de estos agentes en la gestión de quilotórax sigue siendo experimental, en espera de nuevos estudios.

Dosis notificadas de somatostatina y octreótide para el tratamiento del quilotórax varían y la dosis óptima y la vía de administración no se conocen. En una serie de pacientes adultos, la somatostatina se administra por infusión intravenosa de 6 mg / día durante dos semanas o por inyección subcutánea, 50 microgramos cada ocho horas; Octreotida fue dada en dosis subcutáneas de 50 a 100 microgramos cada ocho horas durante 2 a 14 días. En una revisión sistemática de casos pediátricos, la somatostatina se administra como una infusión intravenosa a una dosis media de 204 microgramos / kg por día, para una duración media de 9,5 días, y octreotida se administra como una infusión intravenosa a una dosis mediana de 68 microg / kg por día durante una media de siete días, o subcutánea en una dosis mediana de 40 microg / kg por día durante una media de 17 días.

- Enfoque del manejo: La gestión óptima de un quilotórax no está claro porque no existen estudios prospectivos para guiar la terapia. Nuestro enfoque de tratamiento se basa en la experiencia clínica y los datos de los informes de casos y series de casos. Los pasos exactos varían en función de la etiología del quilotórax, la tasa de acumulación, la experiencia local con varios procedimientos, y la respuesta a la terapia inicial.

### Recomendaciones:

- El manejo del quilotórax varía en función de la etiología del quilotórax, la tasa de acumulación, la experiencia local con varios procedimientos, y la respuesta a la terapia inicial.
- Para los pacientes con un quilotórax no traumático debido a una enfermedad subyacente que es susceptible a la terapia médica o irradiación (por ejemplo, la infección, la sarcoidosis, linfoma), que inician el tratamiento oportuno de la enfermedad subyacente.
- Cuando un quilotórax no traumática (por ejemplo, maligno, idiopática, sarcoidosis) es lo suficientemente grande como para causar compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea en reposo o con esfuerzo mínimo), se recomienda el drenaje pleural terapéutica inicial en lugar de las opciones más invasivos (Grado 1B). Drenaje pleural puede realizarse mediante toracocentesis terapéutica, toracostomía, o la colocación del catéter pleural permanente, dependiendo de la tasa de acumulación y la respuesta anticipada a la terapia.
- Para los pacientes con quilotórax no traumática, no maligno, también sugerimos una prueba de las medidas de control de la dieta (Grado 2C), que incluyen el ayuno, más nutrición parenteral total o una dieta alta en proteínas, baja en grasas suplementada con triglicéridos de cadena media (MCT). Esta última opción es cada vez más la primera aproximación terapéutica a excepción de los pacientes con una mayor tasa de acumulación y / o estados empobrecidos nutricionalmente iniciales.
- Para la mayoría de los pacientes con un quilotórax no traumática idiopática o benigno que es refractaria a la combinación del tratamiento de la enfermedad subyacente, el drenaje pleural intermitente, y las medidas de control de la dieta, se aconseja la ligadura del conducto torácico en lugar de pleurodesis solo (Grado 2C). Ligadura del conducto torácico puede combinarse con pleurodesis, aunque el beneficio adicional de

- pleurodesis en este contexto no se conoce. Opciones alternativas incluyen pleurodesis química, la somatostatina o el tratamiento octreotida o embolización del conducto torácico bajo la guía linfangiograma, si esta localmente disponibles.
- Para la mayoría de los pacientes con quilotórax traumática (por ejemplo, no quirúrgico o postoperatoria), sugerimos tratamiento conservador inicial en lugar de la intervención quirúrgica (Grado 2C). El tratamiento conservador incluye tubo de drenaje torácico y modificaciones en la dieta con la nutrición parenteral total o una dieta grasa proteína reducida con suplementación MCT. Se necesita mucha atención a la gestión de fluidos y electrolitos, la nutrición y el volumen diario de drenaje pleural.
  - Para los pacientes con un quilotórax traumática (por ejemplo, no quirúrgico o postoperatoria) quilotórax que no responden al tubo de drenaje torácico y modificaciones en la dieta, la pleurodesis puede controlar el quilotórax permitiendo la retirada del tubo de tórax en el 80 por ciento de los pacientes. Selección de pacientes para pleurodesis basado en el drenaje de líquido pleural <500 ml / día puede mejorar las tasas de éxito.
  - Para los pacientes con un quilotórax traumática (por ejemplo, no quirúrgico o postoperatoria) quilotórax y drenaje de gran volumen de líquido quilosa (> 1 L por día) a través del tubo de tórax que puede tolerar la cirugía, se recomienda la ligadura del conducto torácico temprano (por ejemplo, a menos de 3 a 7 días) (Grado 1B). Pleurodesis se puede realizar en el momento de la ligadura del conducto torácico a través de la abrasión mecánica o insuflación de talco.
  - Para los pacientes con un quilotórax traumática (postoperatorias por ejemplo, no quirúrgico) y continuadas drenaje pleural después de 14 días de tratamiento conservador, no pleurodesis, y / o no embolización conducto torácico, se recomienda la ligadura del conducto torácico (Grado 1B). Una mayor duración de la terapia conservadora se asocia a depleción nutricional y las altas tasas de mortalidad. A principios de la intervención quirúrgica está indicada en pacientes que se ven poco probable que responder a las medidas conservadoras. Pleurodesis se puede realizar en el momento de la ligadura del conducto torácico a través de la abrasión mecánica o insuflación de talco.
  - Para los pacientes con un quilotórax en un espacio posneumonectomía y desplazamiento del mediastino hacia el lado de la neumonectomía, le sugerimos las medidas de control de la dieta sin tubo de drenaje torácico (Grado 2C). Cambio del mediastino de nuevo a la línea media sugiere el desarrollo de quilotórax tensión, que requiere la colocación urgente de un tubo torácico, seguida de cirugía para hacerse con el control de la fuga linfática.
  - Las terapias, como la somatostatina / octreotida, se emplean normalmente como intervenciones complementarias después de la iniciación del drenaje torácico. Pleurovenous y derivación pleuroperitoneal se han utilizado cuando las terapias descritas anteriormente no han tenido éxito.

#### BestPractice<sup>6</sup>:

- No se menciona quilotorax congénito o adquirido, secundario a cirugía de tórax con lesión del conducto torácico.

#### Dynamed<sup>7</sup>:

- No hay ensayos aleatorios identificados para evaluar octreotida en el tratamiento del quilotórax congénito o adquirido en los recién nacidos: Sobre la base de revisión Cochrane; La evidencia de 19 informes de casos de 20 neonatos sugiere que

<sup>6</sup> BestPractice. Fecha de acceso setiembre 2015.

<sup>7</sup> Dynamed. Octreotida. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en

[http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=3&sid=50dc8324-ed23-4d1f-b6f2-](http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=3&sid=50dc8324-ed23-4d1f-b6f2-22acaf828726%40sessionmgr115&hid=106&bdata=Jmxhbm9ZXMmc202ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=233449&db=dme)

[22acaf828726%40sessionmgr115&hid=106&bdata=Jmxhbm9ZXMmc202ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=233449&db=dme](http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=3&sid=50dc8324-ed23-4d1f-b6f2-22acaf828726%40sessionmgr115&hid=106&bdata=Jmxhbm9ZXMmc202ZT1keW5hbWVvLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=233449&db=dme)

octreotida puede conllevar a la resolución de quilotórax pero asociados con la intolerancia gastrointestinal y enterocolitis necrotizante.

Medscape<sup>8</sup>:

Una serie de intervenciones terapéuticas se han utilizado para reducir la producción de quilo y promover la resolución de un quilotórax. El tratamiento inicial incluye generalmente la restricción o el cese temporal de la alimentación enteral. Se pueden usar alimentación enteral con alto contenido de triglicéridos de cadena media (MCT), o la nutrición parenteral. Estas estrategias por sí solas no tienen éxito en todos los pacientes. Fórmulas MCT se han demostrado para producir resolución del quilotórax en aproximadamente un tercio de los pacientes después de dos semanas, mientras que la nutrición parenteral típicamente resulta en la resolución en 75 a 80% de los casos en ese momento. En casos resistentes, pleurodesis, ligadura del conducto torácico, o colocación de drenajes y derivaciones pleuroperitoneales puede ser considerado. En los últimos años, la octreotida se ha convertido en otra opción para el manejo de los pacientes con quilotórax.

La octreotida es un análogo sintético de acción prolongada de la somatostatina endógena. Al igual que la somatostatina, que es un potente inhibidor de la hormona del crecimiento, glucagón e insulina. Se suprime la liberación de la hormona luteinizante en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina e inhibe la secreción de la hormona estimulante de la tiroides. Además, octreotida tiene una serie de efectos sobre el sistema gastrointestinal, incluyendo una disminución en el flujo sanguíneo esplácnico y la inhibición de la serotonina, gastrina, péptido intestinal vasoactivo, secretina, motilina, y polipéptido pancreático. Octreotida también se ha demostrado que inhiben la contractilidad de la vesícula biliar y disminuye la secreción de ácidos biliares.

Aunque el mecanismo exacto por el que el fármaco ejerza sus efectos no se ha definido, se cree que los múltiples efectos de la octreotida en el tracto gastrointestinal y la reducción en el flujo sanguíneo esplácnico reduce el flujo del conducto torácico y disminuye el contenido de triglicéridos de quilo.

Después de la administración por cualquiera ruta subcutánea o intravenosa (IV), octreotida se absorbe rápidamente en el sitio de inyección. Las concentraciones séricas máximas suelen llegar en 30 minutos después de la inyección. El volumen estimado de distribución en los adultos es de 13 a 14 L. Octreotida es de aproximadamente 65% a proteínas, principalmente a la lipoproteína. Es tanto metaboliza y se excreta sin cambios. La vida media de eliminación en los adultos es de 1,7 horas, en comparación con 1 a 3 minutos para somatostatina endógena. La duración de la acción es de aproximadamente 12 horas, pero es muy variable. Eliminación se prolonga en pacientes con disfunción renal. En pacientes sometidos a hemodiálisis, el aclaramiento octreotida se reduce en un 50%. El perfil farmacocinético de la octreotida no se ha estudiado en la población pediátrica.

## **V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

Animitra Das and Prakeshkumar S Shah. Octreotida para el tratamiento del quilotórax en los recién nacidos (revisión)<sup>9</sup>:

El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de Octreotida en el tratamiento del quilotórax en neonatos.

<sup>8</sup> Medscape. Diabetes Insipidus Treatment & Management. Fecha de acceso setiembre 2015. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/117648-treatment>

<sup>9</sup> Animitra Das and Prakeshkumar S Shah. Octreotida para el tratamiento del quilotórax en los recién nacidos Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. Fecha de acceso octubre 2015.

Métodos de búsqueda: se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE y EMBASE (al 7 de marzo de 2010). Se evaluaron las listas de referencias de los ensayos y los resúmenes identificados de las reuniones anuales de la Pediatric Academic Societies publicadas en Pediatric Research (2002 a 2009), sin restricciones de idioma.

#### Criterio de selección

Se planificó incluir ensayos aleatorios o cuasialeatorios ensayos controlados de octreótide en el tratamiento del quilotórax congénito o adquirido en recién nacidos a término o prematuros, con cualquier dosis, duración o vía de administración.

#### Recogida y análisis de datos

Se planearon datos sobre los resultados primarios (cantidad de drenaje de fluidos, la asistencia respiratoria, la mortalidad) y los resultados secundarios (efectos secundarios) para ser recogidos y analizados mediante la diferencia de medias, el riesgo relativo y la diferencia de riesgo con intervalos de confianza del 95%.

#### Resultados principales

No hay ensayos controlados aleatorios que se identificaron. Informes de casos diecinueve de 20 neonatos con quilotórax en los que se utiliza octreotida por vía subcutánea o intravenosa se identificaron. Catorce informes de casos describen el uso exitoso (resolución del quilotórax), cuatro fallos reportados (sin resolución) y uno informó resultados equívocos tras el uso de octreotida. El momento de la iniciación, la dosis, duración y frecuencia de dosis varió notablemente. Intolerancia gastrointestinal y presentaciones clínicas sugestivas de enterocolitis necrotizante y el hipotiroidismo transitorio fueron reportadas como efectos secundarios.

#### Conclusiones de los autores

Ninguna recomendación práctica puede ser realizada con base en la evidencia identificada en esta revisión. Un registro prospectivo de pacientes con quilotórax y ensayos controlados aleatorios multicéntricos posteriores son necesarios para evaluar la seguridad y la eficacia de octreótido en el tratamiento del quilotórax en neonatos.

#### Micromedex. DRUGDEX® Evaluations<sup>10</sup>. Menciona:

##### - Quilotorax

La aprobación de la FDA: Adulto, no; Pediátrica, no

Eficacia: Pediatría, evidencia favorece la eficacia

Recomendación: Pediatría, la clase IIb

Nivel de evidencia: Pediatría, Categoría C

##### Resumen:

-Infusión continua de octreotida IV fue un éxito en el tratamiento del quilotórax tras la cirugía cardíaca congénita en 12 pacientes pediátricos de 7 días a 36 meses.

-Terapia octreotida subcutánea fue un éxito en el tratamiento del prolongado quilotórax refractario después de la cirugía a corazón abierto en 2 pacientes pediátricos de entre 3 y 15 meses.

##### Pediátrico:

1) Una serie de casos describe el uso efectivo de Octreotida IV para el tratamiento del quilotórax después de la cirugía cardíaca congénita en pacientes pediátricos (n = 12). Los pacientes, de edades comprendidas entre 7 días y 36 meses (media de edad, 16,6 meses), desarrolló quilotórax tras el inicio de la alimentación enteral después de la cirugía cardíaca congénita. Quilotórax fue diagnosticado a través de análisis de laboratorio por drenaje de líquido pleural con altas concentraciones de triglicéridos (349 mg / dl) y los quilomicrones (media colesterol total, 96 mg / dL) se observó en ausencia de crecimiento bacteriano. Se inició una infusión IV continua de Octreotida 4 a 10 mcg / kg / hr y una estricta dieta oral que contiene triglicéridos de cadena media

<sup>10</sup> Micromedex. Octreotida. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch#>

(MCT). Drenaje pleural se realizó diariamente, con una media 10 ml / kg / día recogido en el primera día. El estado de los pacientes mejoró rápidamente después de la iniciación octreotida, con la resolución completa ocurre después de 5 días de tratamiento. Después de una media de 10,3 días (rango de 7 a 14 días), el drenaje pleural convirtió serosa y se redujo a 3 ml / kg / día, momento en el que la infusión de octreotida se suspendió y el catéter pleural se retiró el día siguiente. Los pacientes fueron dados de alta de 10 a 17 días (media, 13 días) después del tratamiento y recibieron instrucciones de seguir una dieta que contenía MCT. En un seguimiento medio de 9,4 meses (rango, 1 a 35 meses), todos los pacientes respondieron bien y no hubo recurrencia de quilotórax.

2) Octreotida subcutánea fue un éxito en el tratamiento de quilotórax refractario prolongada después de la cirugía a corazón abierto en un niño de 3 meses de edad y 15 meses de edad. Se utilizó inicialmente Octreotida 10 mcg / kg / día divididos en 3 tomas. La dosis se aumentó posteriormente a 20 mcg / kg / día durante 5 días en pacientes de 15 meses de edad y 40 mcg / kg / día durante 8 días en pacientes de 3 meses de edad. Ambos regímenes llevaron a la supresión total.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

UpToDate<sup>11</sup>. Reacciones adversa:

Las reacciones adversa varían según la forma de administración o la dosis.

- Cardiovasculares: angina de pecho, arritmia, insuficiencia cardíaca, dolor en el pecho (formulaciones no depot), alteraciones de la conducción, edema, enrojecimiento, hematoma, hipertensión, palpitaciones, edema periférico, flebitis, bradicardia sinusal
- Sistema nervioso central: modo de andar anormal, amnesia, ansiedad, confusión, depresión, mareos, disfonía, fatiga, fiebre, alucinaciones, cefalea, hipoestesia, insomnio, malestar, nerviosismo, neuralgia, neuropatía, dolor, somnolencia, temblor, vértigo
- Dermatológicas: Acné, alopecia, moretones, celulitis, prurito, rash (formulación de liberación prolongada)
- Endocrino y metabólico: dolor de pecho, caquexia, bocio (formulaciones no depot), gota, hipertensión / hipoglucemia, hipocalcemia, hipoproteinemia, hipotiroidismo (formulaciones no depot)
- Gastrointestinales: Dolor abdominal, anorexia, la dilatación del conducto biliar, barro biliar (depende de la duración de la terapia), coledoclitiasis (depende de la duración de la terapia), colitis, estreñimiento, calambres, deshidratación, diarrea, diverticulitis, dispepsia, disfagia, mala absorción de grasa, decoloración de heces, flatulencia, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glositis, heces blandas, melena, náusea, esteatorrea, estomatitis, alteración del gusto, tenesmo, vómitos, xerostomía
- Genitourinario: Incontinencia, polaquiuria (formulaciones no depot), infección del tracto urinario
- Hematológicas: Anemia (más común con formulaciones de depósito)
- Local: el lugar de inyección hematoma / dolor (dosis y relacionadas con la formulación)
- Neuromuscular y esquelético: Artralgia, artropatía, dolor de espalda, hiperquinesia, hipertoniía, dolor en las articulaciones, mialgia, neuropatía, parestesia, rigidez, temblor, debilidad
- Ocular: Visión borrosa, alteración de la visión
- Oído: Dolor de oído, tinnitus
- Renal: La albuminuria, absceso renal, cálculos renales
- Respiratorio: bronquitis, tos, disnea (formulaciones no depot), epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior

<sup>11</sup> UpToDate. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/Octreotida-pediatric-drug-information?source=search\\_result&search=Octreotida&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/Octreotida-pediatric-drug-information?source=search_result&search=Octreotida&selectedTitle=2~150)

- Varios: Alergia, anticuerpos frente a la octreotida, infección bacteriana, los síntomas del resfriado, diaforesis, síntomas de la gripe, moniliasis
- Raro, pero importante, o potencialmente mortales: amenorrea, shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, aneurisma, la afasia, la apendicitis, artritis, colangitis ascendente, ascitis, fibrilación auricular, carcinoma de células basales, parálisis, obstrucción biliar de Bell, carcinoma de mama, paro cardíaco, desorden vascular cerebral, CHF, colecistitis, hepatitis colestásica, CK se incrementó, sordera, diabetes insípida, diabetes mellitus, hígado graso, galactorrea, pólipo vesicular, hemorragia gastrointestinal, hemorragia GI, úlcera GI, el glaucoma, la ginecomastia, hematuria, hepatitis, hipoadrenalismo, hipoxia (niños), obstrucción intestinal, hemorragia intracraneal, presión intraocular aumentado, isquemia, derrame articular, hiperpirexia maligna, MI, migraña, enterocolitis necrotizante (recién nacidos), nefrolitiasis, neuritis, oligomenorrea, hipotensión ortostática, pancreatitis, pancitopenia, paresia, apoplejía pituitaria, derrame pleural, neumonía, neumotórax, polimenorrea, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, nódulo pulmonar, síndrome de Raynaud, insuficiencia renal, trombosis venosa de la retina, convulsiones, estado asmático, intento de suicidio, síncope.

\*Pediatría: los casos posteriores a la comercialización de eventos graves y mortales, incluyendo la hipoxia y enterocolitis necrotizante, se han reportado con el uso de octreotida en niños (por lo general con condiciones subyacentes graves), especialmente en niños <2 años de edad. En estudios con depósito de octreotida, la incidencia de colelitiasis en los niños es más alta que las incidencias reportadas para adultos y no se demostró la eficacia.

AEMPS<sup>12</sup>: Reacciones adversas:

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, náusea, estreñimiento, flatulencia.
Frecuentes:	Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal, esteatorrea, deposiciones líquidas, coloración en las heces.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Mareo.
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej. disminución de TSH, disminución de T4 total, y disminución de T4 libre).
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy frecuentes:	Colelitiasis.
Frecuentes:	Colecistitis, depósitos biliares, hiperbilirubinemia.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Hiperglucemia.
Frecuentes:	Hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, anorexia.
Poco frecuentes:	Deshidratación.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Reacciones en el lugar de inyección.
Frecuentes:	Astenia.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes:	Niveles elevados de transaminasas.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Prurito, exantema, alopecia.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Bradycardia
Poco frecuentes:	Taquicardia.

<sup>12</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso octubre 2015.

**Tabla 2 Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas**

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Anafilaxis, alergia/reacciones de hipersensibilidad .
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Urticaria
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica.
<b>Trastornos cardiacos</b> Arritmias.
<b>Exploraciones complementarias</b> Aumento del nivel de fosfatasa alcalina, aumento del nivel de gama glutamil transferasa.

## **VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

### **7.1 Costo/Disponibilidad**

- No se encontró el precio de Octreotida 0.05mg/mL ni Octreotida 0.1mg/mL<sup>13</sup>

## **VIII. Resumen del estatus regulatorio**

AEMPS<sup>14</sup>: Octreotida.

- No está aprobada para la indicación de quilotorax congénito o adquirido.

EMA<sup>15</sup>: Octreotida.

- No está aprobada.

### **Lista de medicamentos esenciales**

Octreotida no está considerada en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>16</sup>.

## **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Octreotida, 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.

<sup>13</sup> SEACE. Octreotida. Fecha de acceso octubre 2015.

<sup>14</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso octubre 2015.

<sup>15</sup> EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Fecha de acceso octubre 2015.

<sup>16</sup> 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso octubre 2015.

Disponible en [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)