



OCTREOTIDE y DIAZOXIDE en Neonatología

Matrona Loreto Mansilla M

QF. Gustavo Tripailaf M

Puerto Montt

Julio- 2015

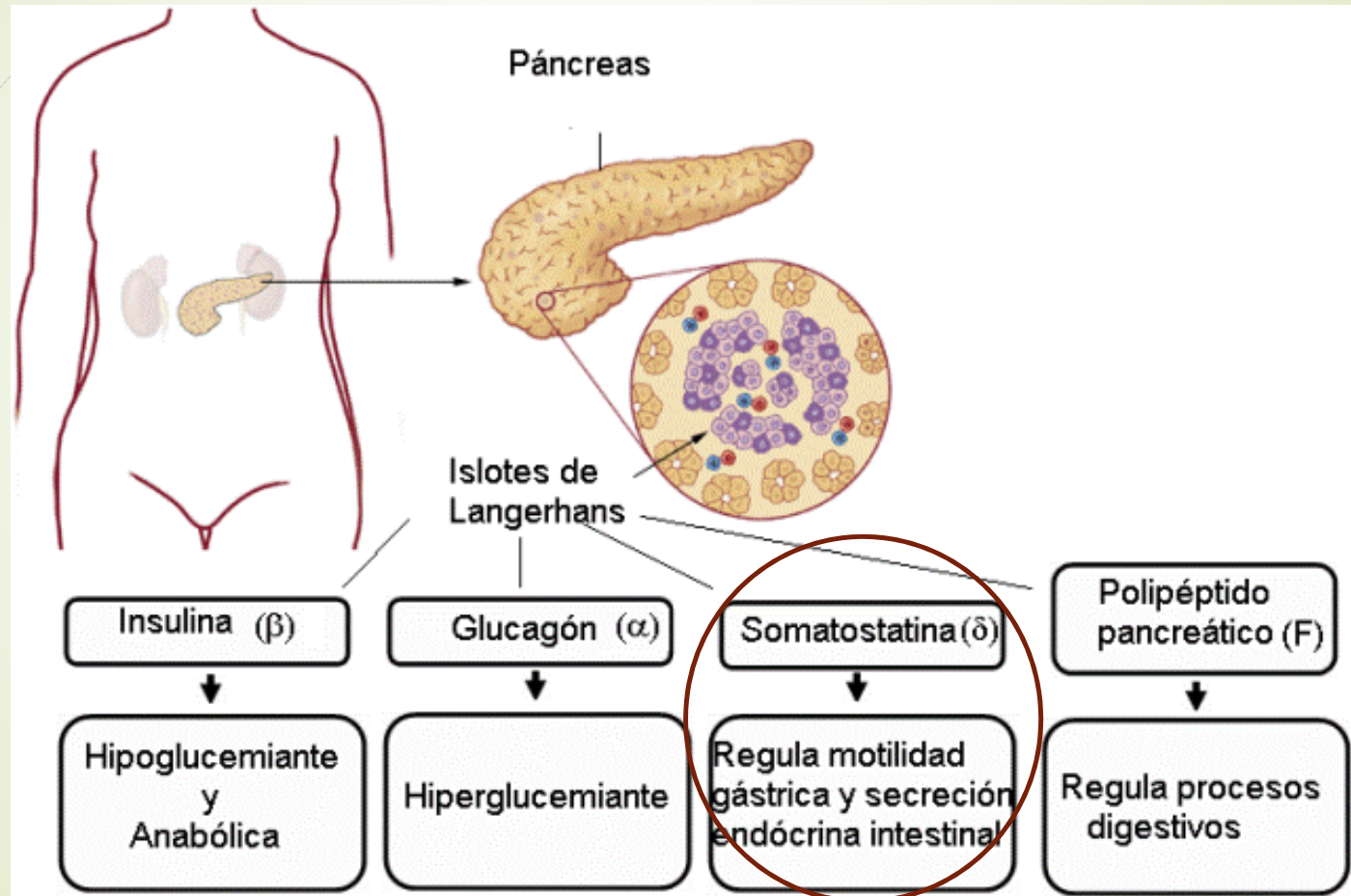


OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL
 - ❑ Conocer el mecanismo de acción de Octreotide/Diazoxide relacionado a los usos más frecuentes en el Servicio de Neonatología del Hospital de Puerto Montt.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS
 - ❑ Definir el mecanismo de acción de Octreotide/Diazoxide en la Unidad de Neonatología y sus usos más frecuentes.
 - ❑ Protocolizar uso de Octreotide en Hipoglicemia Persistente; dosificación, administración y almacenamiento en Unidad de Neonatología.
 - ❑ Disminuir el período de Hospitalización y costos asociados al tratamiento de Hipoglicemia Persistente en Unidades de Neonatología.
 - ❑ Proponer uso precoz de Diazoxide según protocolos (algoritmo) actualizados.

SOMATOSTATINA Y OCTREOTIDE



Receptores de Somatostina (SSTR1; SSTR2; SSTR3; SSTR4; SSTR15)

Table 1—Relative SSTR Subtype Selectivity Types of SSTR⁶⁻⁸

SSTR ^a	Relative Binding by Octreotide	Examples of Effects Upon Binding by SST or Analogs
SSTR-1	...	Inhibits insulin secretion
SSTR-2	++++	Inhibits glucagon, GH, TSH, and gastric acid secretion
SSTR-3	+++	Inhibits eNOS activity
SSTR-4	...	Suppresses voltage-gated calcium channels, reducing intracellular calcium
SSTR-5	++++	Inhibits insulin, GH, and TSH secretion

eNOS = endothelial nitric oxide synthase; GH = growth hormone; SST = somatostatin; SSTR = somatostatin receptor; TSH = thyroid-stimulating hormone.

^aIn rats, splanchnic blood vessels contain SSTRs 1-4.⁹



FARMACOCINETICA DEL OCTREOTIDE

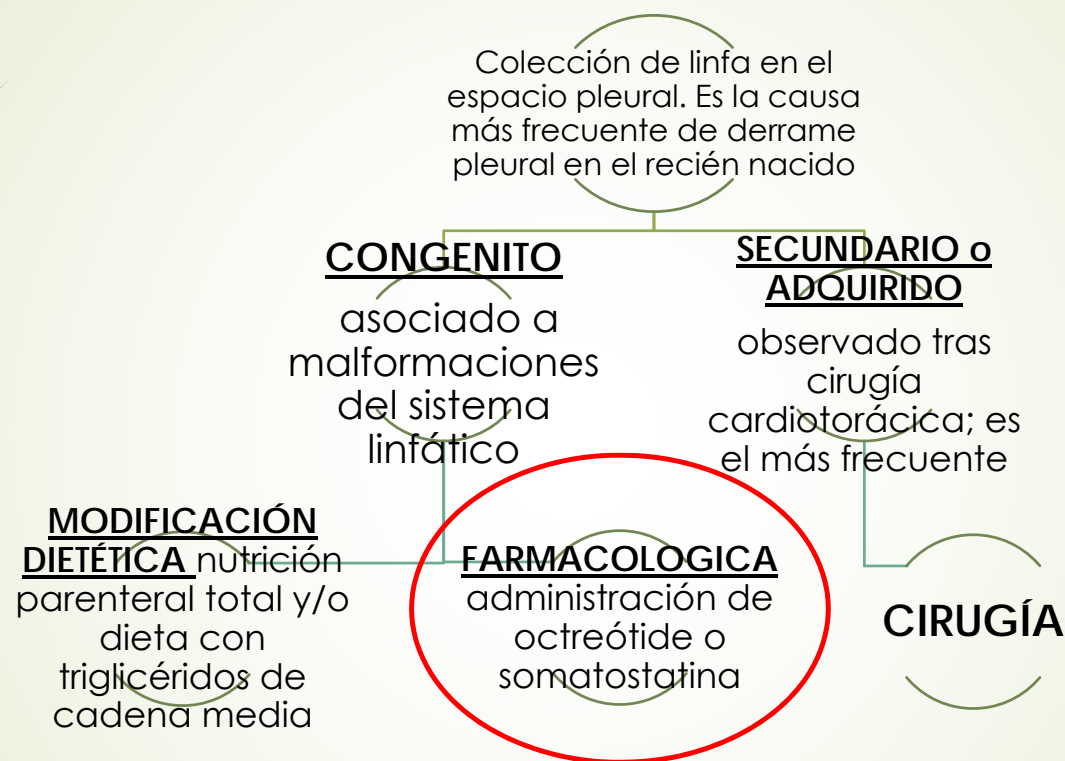
- Absorción: Rápida y completamente SubQ. En adultos 60% se proteínas plasmáticas
- Metabolismo: Hepático
- Vida media: 1,7 hrs (100 min subQ,90 min IV) (Somatostatina 2-3 minutos)
- Eliminación: Renal 32 % sin cambios
- Peack efecto: 30 minutos
- Duración de efecto: SubQ 6-12 hrs



OCTREOTIDE USOS MAS FRECUENTES SERVICIO DE NEONATOLOGIA

- QUILOTÓRAX ➔
- DIARREA SECRETORA
- HIPOGLICEMIA

QUILOTORAX



Moreira-Pinto et al., (2011), Neonatal chylothorax: aetiology, clinical course and efficacy of treatment



ACCIÓN DE OCTREOTIDE EN QUILOTORAX

- Disminución del flujo sanguíneo intestinal por vasoconstricción de la circulación esplénica, con la reducción de la producción de fluido linfático
- Vasos linfáticos pueden tener receptores de somatostatina y su estimulación puede resultar en la disminución del flujo linfático
- Disminuye producción de quilo
- Dosis según Neofax 2011: Comenzar con infusión continua IV de 1 mcg/Kg/hr. Ajustar según la reducción de producción de quilo. El incremento de dosis se debe realizar de 1 mcg/Kg/hr cada 24 hrs. Se debe disminuir la infusión gradualmente sobre 2 a 7 días. Dosis máxima 10 mcg/Kg/hr.
- Dosis según Lexicomp: Infusión continua IV 0.3-10 mcg/Kg/hr, ajustando según respuesta. Duración de tratamiento es usualmente 1-3 semanas, pero puede variar según la clínica del paciente.

- PEDIATRICS Volume 133, Number 4, April 2014
- Neofax 2011.
- The Pediatric & Neonatal Dosage Handbook, 21th Edition. 2014-2015.



USOS MAS FRECUENTES

- QUILOTÓRAX
- DIARREA SECRETORA
- HIPOGLICEMIA



DIARREA SECRETORA (CRONICA)

- ▶ La diarrea crónica intratable de la infancia se caracteriza por evacuaciones **disminuidas de consistencia, muy frecuentes, con duración de más de cuatro semanas**, acompañadas de malabsorción intestinal, desnutrición grave desde el nacimiento hasta los tres meses de vida y dependiente de nutrición parenteral
- ▶ ASOCIADA DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRINCIPALMENTE A ROTAVIRUS Y **SINDROME DE INTESTINO CORTO** (1 CASO REPORTADO EN NEONATOLOGIA HPM-PERIODO I SEMESTRE 2015)

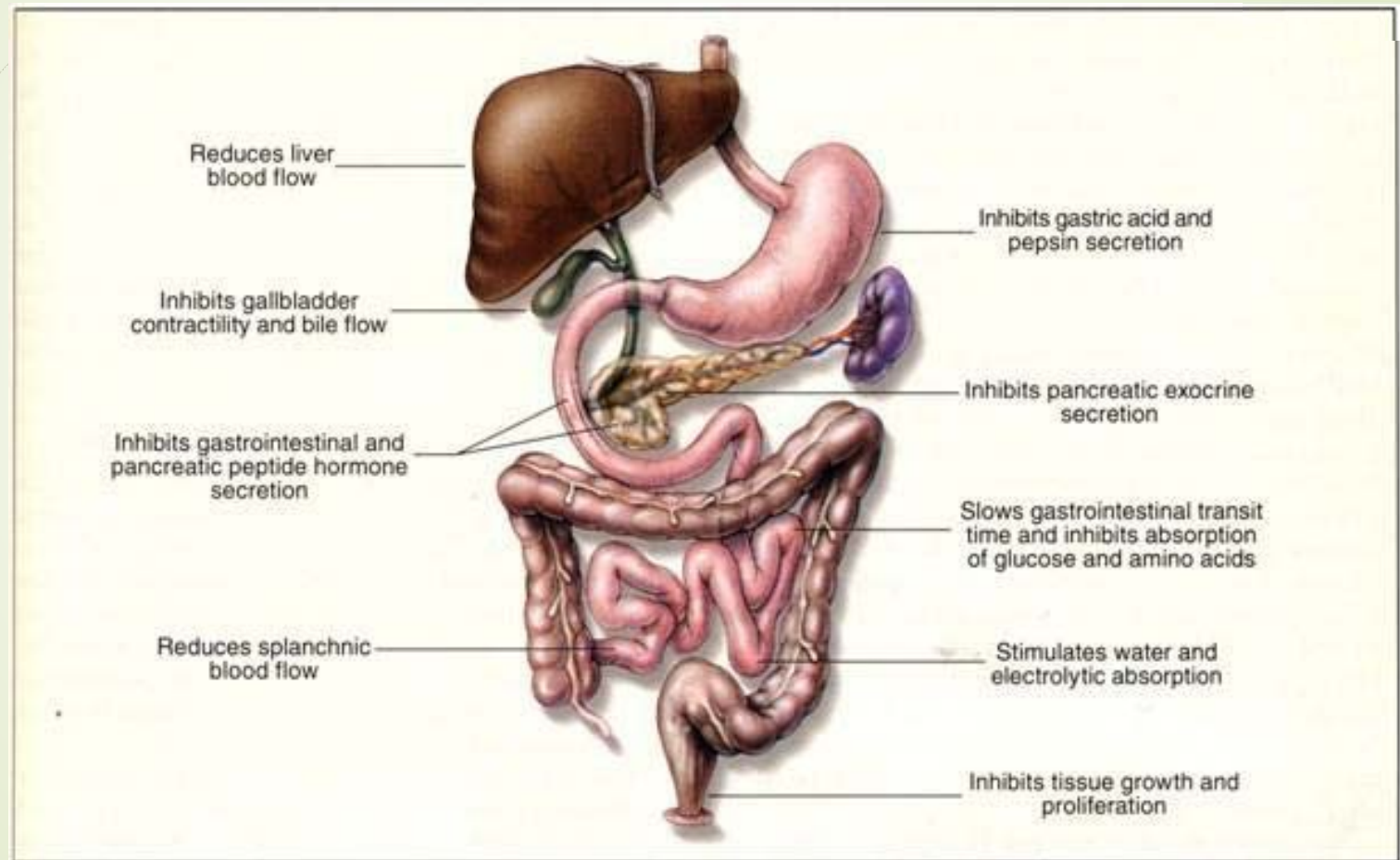


Valdovinos y cols (2012) *Short bowel syndrome in children: a diagnosis and management update*

Cadena-León (2014) *Intractable chronic diarrhea associated with phenotypic diarrhea of infancy (tricho-hepato-enteric syndrome)*



DIARRREA SECRETORA Y OCTREOTIDE





DIARREA SECRETORA Y OCTREOTIDE

Dosis en Infantes y niños:

- I.V, SubQ: Dosis de 1-10 mcg/kg/dosis cada 12 hrs. Ha sido usada en niños comenzando con la dosis menor y se va a aumentando en base a la respuesta clínica

■ The Pediatric & Neonatal Dosage Handbook, 21th Edition. 2014-2015.



CASO CLINICO

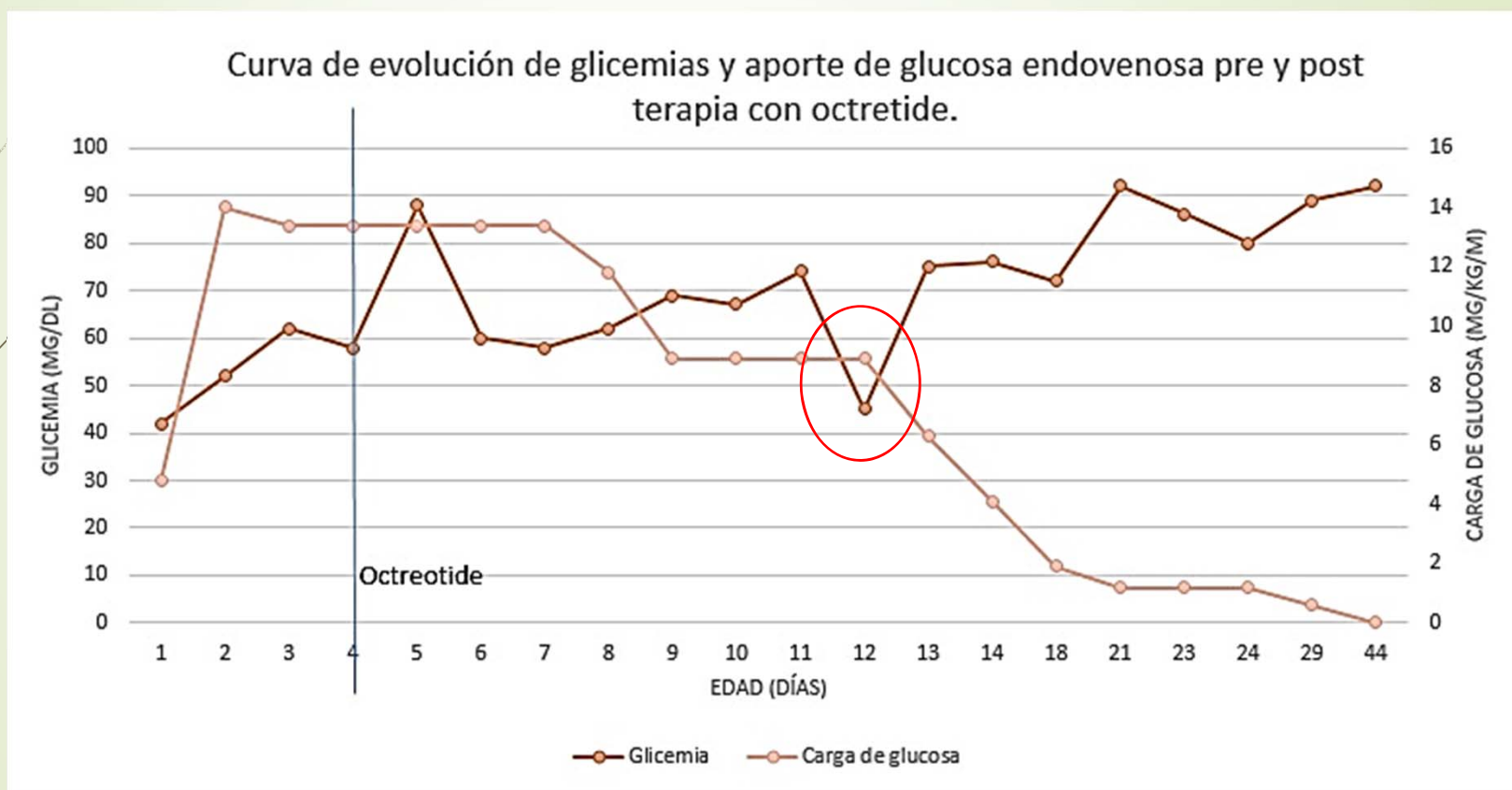
- ▶ RN A.A.O.V
- ▶ FECHA DE NAC. 06/04/2015
- ▶ SEXO: FEMENINO
- ▶ RNP† 35 SEM AEG, NACE POR CESAREA POR PRESENTACION PODALICA. AL NACER SE CONSTATA MECONIO ESPESO, RN HIPOTONICO QUE MEJORA AL ESTIMULO Y VVP Y O2 AL 30%
- ▶ APGAR: 7 – 9
- ▶ PESO AL NACER: 2300



EVOLUCION

- INGRESA EL DIA 06 DE ABRIL CON HGT DE : 42 Y 39 mg/dL POST ALIMENTACION. EVOLUCIONA BIEN DESDE EL PUNTO DE VISTA RESPIRATORIO PERO CON REQUIRIMIENTOS ALTOS DE GLUCOSA DE HASTA 13,5 mg/Kg/min y GLICEMIAS LIMITE. AL 4° DIA DE VIDA SE INDUCE HIPOGLICEMIA PARA TOMAR MUESTRA CRITICA CON INSULINA DE 9 μ U/ml Y GLICEMIA DE 38 mg/dL, LO QUE SE CONSIDERA VALOR ALTO PARA NIVEL DE GLICEMIA E INICIA TRATAMIENTO CON OCTREOTIDE EL 10/04 CON DOSIS DE 5mcg c/8 hrs SUBCUTANEO Y GLUCOSA AL 15% (13 mg/Kg/min) + APORTE ENTERAL LM O PNAN 20 ml +2%NESS c/3 hrs. HGT POSTERIORES 88-60-52 mg/dL
- 14/06 SE INDICA SUBIR OCTREOTIDE A 7mcg c/8 hrs → HGT POSTERIORES 62 – 55 – 92 mg/dL
- 16/06 (10 días de vida) EVOLUCIONA MAL CON HGT CONTROL DE 50 mg/dL SE INDICA SUBIR OCTREOTIDE A 9mcg c/8 hrs
- HGT posteriores: 74- 60- 74 mg/dL

DISCUSION



Hiperinsulinismo neonatal persistente: Caso clínico y tratamiento médico con octreotide

Persistent neonatal hypoglycaemia: a clinical case treated with octreotide

Diego Sacaquirín W.¹, Nancy Unanue M.², Alvaro Barrera P.³, Fernando Cassorla G.²

1. Médico becado Pediatría. Departamento Pediatría, Campus Centro, Universidad de Chile. Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán.
2. Médico Endocrinólogo Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile.
3. Médico becado Endocrinología Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile.

RNPT 35 sem
Masculino
Hijo de padres sanos
no consanguíneos
Peso al nacer 1768 grs
Parto Cesarea por SAF
HGT inicial 30 mg/dL
Insulinemia de 14,2 μ U/ml
Carga de glucosa de 26 mg/Kg/min
28 días inicia Octreotide 10mcg/kg/día
hasta 15 mcg/kg/día

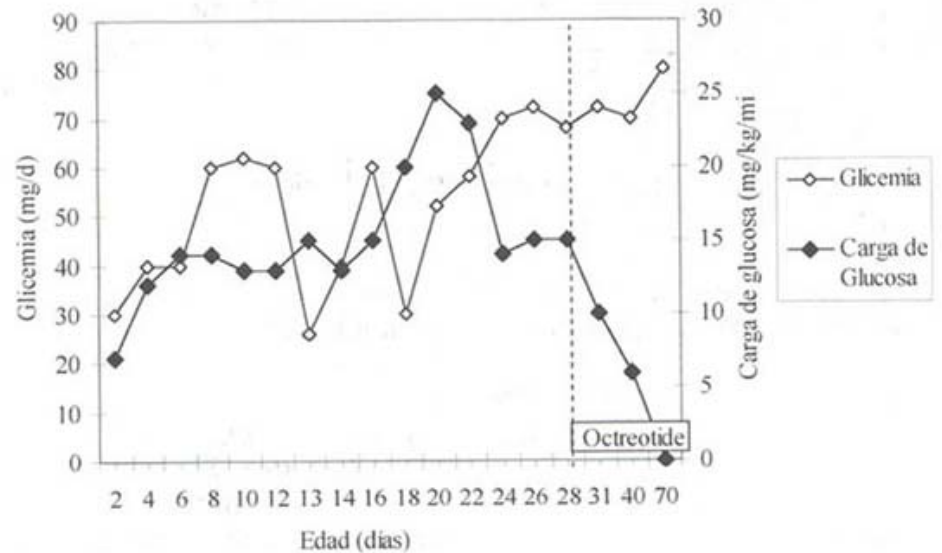


Figura 2. Curva de evolución de glicemias y aporte de glucosa endovenosa pre y post terapia con octreotide.



HIPOGLICEMIA

- ▶ En recién nacidos normales la concentración de glucosa disminuye inmediatamente después del nacimiento a niveles inferiores a los de bebés mayores y niños. La interpretación y respuesta a la concentración de glucosa durante los dos primeros días han sido motivo de controversia
- ▶ La hipoglicemia desencadena cambios fisiológicos que incluyen respuesta adrenérgica (palpitaciones, temblores y ansiedad) y respuestas colinérgicas (sudoración, fatiga y parestesia)

NIVEL DE GLUCOSA (mg/dL)	EFEECTO
• 55-65 mg/dL	Utilización de glucosa cerebral limitada
• < 55 mg/dL	Síntomatología neurogénica
• < 50 mg/dL	Deterioro de función cognitiva (neuroglucopenia)

▶ The Journal of Pediatrics, 2015

- ▶ La hiperinsulinemia es la principal causa de Hipoglicemia Persistente en el período neonatal. Se caracteriza por la secreción inapropiada y no regulada de insulina a partir de las células β -pancreáticas.

▶ Journal of Inherited Metabolic Disease, 2012



HIPOGLICEMIA PERSISTENTE EN NEONATOS

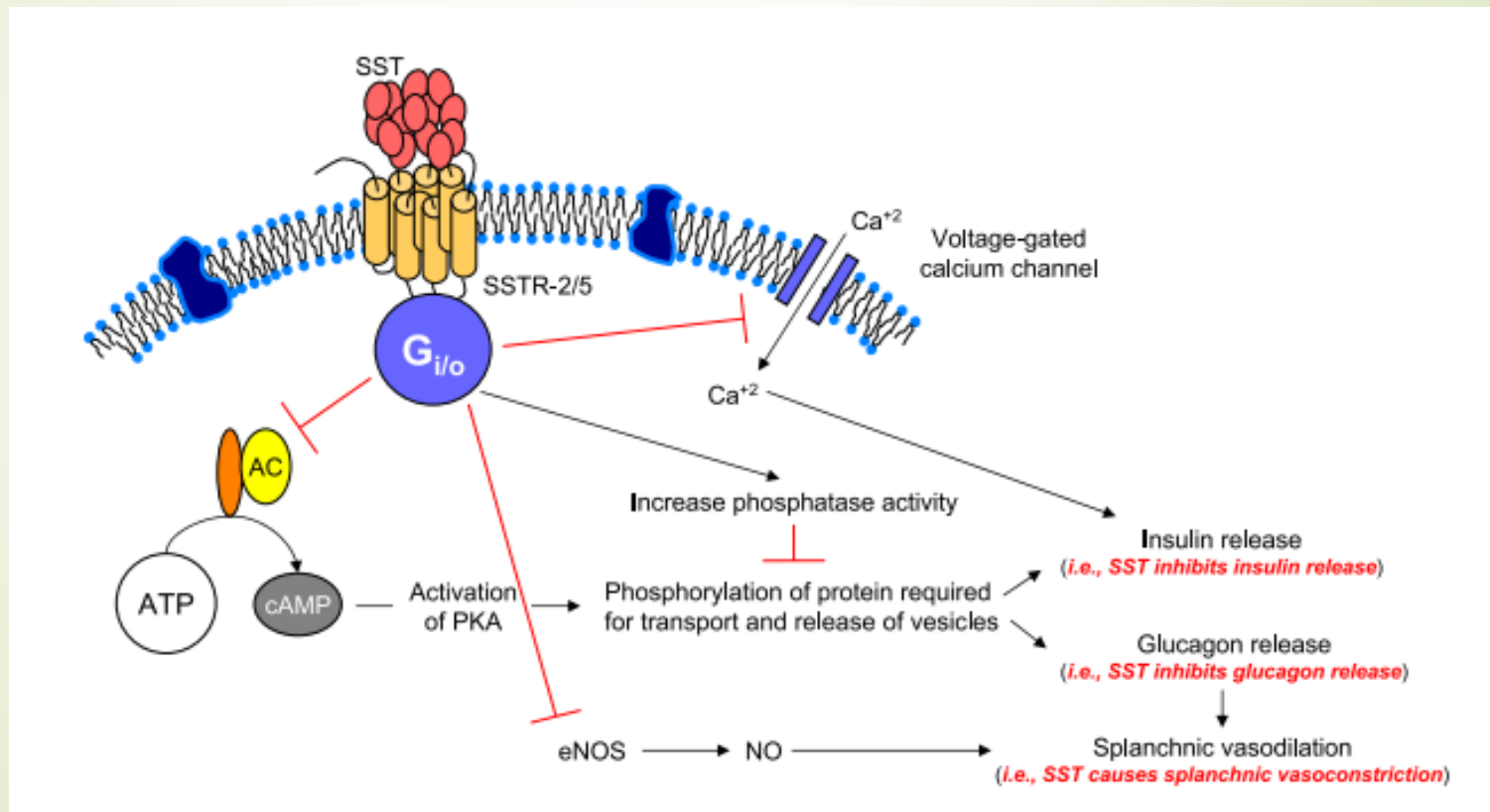
- Hipoglicemia que dura más de 7 días o requiere más de 12 mg/k/min vía ev. para mantener glicemias normales
- El síndrome hipoglicémico hiperinsulinémico del recién nacido fue descrito hace más de 40 años por McQuarrie y se describe como la causa más común de Hipoglicemia persistente en el recién nacido.
- Su presentación varía, entre 1:3.000 hasta 1:50.000 dependiendo de la raza y el grado de consanguinidad
- Algunos neonatos pueden presentar hipoglicemia severa antes de las 48 horas de vida, como también se describen algunos factores de riesgo que pueden aumentar este riesgo pasadas las 48 horas de vida, estos riesgos no están solo asociado a desordenes genéticos relacionados con hipoglicemia si no también con **ASFIXIA AL NACER, RESTRICCIÓN INTRAUTERINA Y TOXEMIA**

■ * TRADUCIDO DESDE ; THE JOURNAL OF PEDIATRICS – PUBLISHED BY THE ENDOCRINE SOCIETY, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY AND OTHERS", 2015

CONTINUACION...

- ▶ LOS FACTORES GENETICOS QUE SE DESCRIBEN SON:
 - ▶ HIPERINSULINISMO CONGENITO
 - ▶ DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATASA
 - ▶ ALTERACION DE LA OXIDACION DE ACIDOS GRASOS
 - ▶ LA RECOMENDACIÓN ES MANTENER GLICEMIAS SOBRE 55-60mg/dL* DURANTE LAS PRIMERAS HORAS DE VIDA Y MAYOR A 60mg/dL pasadas las 48 horas
- ▶ * TRADUCIDO DESDE ; THE JOURNAL OF PEDIATRICS – PUBLISHED BY THE ENDOCRINE SOCIETY, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY AND OTHERS", 2015

HIPOGLICEMIA PERSISTENTE Y OCTREOTIDE



OCTREOTIDE:



➤ PRESENTACION: AMPOLLA DE VIDRIO 0,1mg/mL (en forma de péptido libre)

(\$ 26.162)

➤ POSOLOGIA:

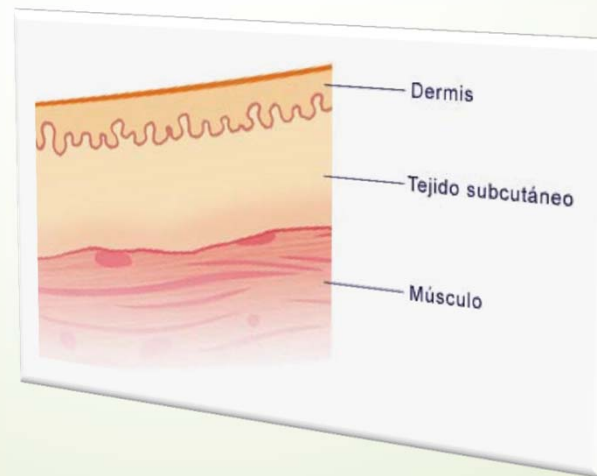
- SubQ: 2-10 mcg/kg/día dividida en 3 a 4 veces al día. Aumentar la dosis dependiendo de la respuesta del paciente (max. 40 mcg/kg/día)*.
- Dosis inicial 1 mcg/Kg por dosis cada 6 hrs SubQ o IV. Aumentar la dosis según respuesta del paciente. MAX: 10 mg/Kg cada 6 hrs. (Efecto: 8 hrs)**
- Infusión IV continua: iniciar con 0.08-0.4 mcg/kg/hr. Aumentar la dosis dependiendo de la respuesta del paciente. Dosis max: 40 mcg/kg/día*.

➤ *The Pediatric & Neonatal Dosage Handbook, 21th Edition. 2014-2015.

➤ **Neofax 2011

ADMINISTRACION

- Principalmente SUBCUTANEA, su administración en recién nacidos se realiza en el músculo deltoide con aguja fina, idealmente de 8 mm 30G, para evitar pérdida del medicamento y disminuir **DOLOR EN EL RECIEN NACIDO**
- Después de la inyección subcutánea, la absorción de Sandostatin (Octreotide) es rápida y completa. Las **concentraciones plasmáticas máximas** se alcanzan en **30 minutos**.





REACCIONES ADVERSAS DE OCTREOTIDE

- En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas (principalmente machos), se observaron sarcomas en el sitio de la inyección subcutánea únicamente con la dosis más alta (unas 40 veces mayor que la dosis humana máxima)
- La octreotida puede alterar la **absorción de las grasas alimentarias** en algunos pacientes. Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con la octreotida. En los pacientes con antecedentes de carencia de vitamina B12, se recomienda vigilar las concentraciones de esta vitamina.

REACCIONES ADVERSAS de OCTREOTIDE NOTIFICADAS EN LOS ENSAYOS CLINICOS

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej., disminuciones de las concentraciones de TSH, de T4 total y de T4 libre).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiper glucemia.
Frecuente:	Hipoglucemia, hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, disminución del apetito.
Infrecuente:	Deshidratación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea.
Frecuente:	Mareos.
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradycardia.
Infrecuente:	Taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente:	Disnea.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas, cambio de color de las heces.

*Enterocolitis necrotizante ha sido reportado en recién nacidos a término que recibieron octreotida para el tratamiento de la hipoglucemia hiperinsulinemia (6 casos) y quilotórax (2 casos)

*Recientemente, Laje et al. (2010) han descrito cuatro casos de enterocolitis necrotizante (NEC) durante un período de 8 años entre los 192 lactantes tratados con octreotida que sugiere un posible vínculo entre la octreotida y NEC



OCTREOTIDE: PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO Y ALMACENAMIENTO

- Almacenar entre 2°C y 8°C. Protegido de la luz.
- Para reducir las molestias en el sitio de inyección, se recomienda esperar a que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectarla.
- Las ampollas deben abrirse justo antes de la administración, desechando luego la porción no utilizada.
- En el Hospital de Puerto Montt no existe la posibilidad de Fraccionamiento de la ampolla desde una central de distribución debido a las características de la ampolla que se comercializa en Chile.

INSUFLON

- ▶ Cánula flexible blanda (18 mm) para aplicaciones subcutáneas
- ▶ Inserción angulada flexible, especialmente diseñada para gente con una capa delgada de tejido adiposo (RECIÉN NACIDOS)
- ▶ Después del retiro de la aguja de inserción, la cánula blanda puede permanecer en el cuerpo hasta 3 días.
- ▶ Simple uso e inserción.



CHILE: INCORPORACION DE INSUFLOXACILINA EN RECIEN NACIDO Y PACIENTE PEDIATRICO

[Revista chilena de pediatría](#)

versión impresa ISSN 0370-4106

Rev. chil. pediatr. vol.85 no.1 Santiago feb. 2014

<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000100006>

ARTÍCULO ORIGINAL / RESEARCH REPORT

Catéter subcutáneo para la administración de heparina de bajo peso molecular en pediatría

Subcutaneous catheter used for administration of low-molecular-weight-heparin in pediatrics

ROXANA MÁRQUEZ N.¹, PAOLA PINO A.¹, PAULA FAJURI M.¹, PAMELA ZÚÑIGA C.¹

1. Servicio de Pediatría, Unidad de Paciente Crítico Pediátrica y Unidad de Hematología-Oncología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

[Correspondencia a:](#)

Servicios Personalizados

Artículo

- pdf en Español
- Artículo en XML
- Referencias del artículo
- Como citar este artículo
- Traducción automática
- Enviar artículo por email

Indicadores

- Citado por SciELO
- Accesos

Links relacionados

Compartir

- g
- t
- digg
- +
- Otros
- +
- Otros

Permalink

RESULTADOS

- Durante el período de seguimiento fueron estudiados 87 catéteres de 28 pacientes. Del total de pacientes, la mayoría correspondía a sexo masculino (n = 16). La edad de los niños presentó un rango entre 1 y 183 meses, con una mediana de 22,5 meses.
- Los días de permanencia presentaron un rango entre 1 a 7 días, con una mediana de 5 días. El motivo de retiro más frecuente fue por cambio programado.

Motivo de retiro	Frecuencia	Porcentaje
Cambio programado	40	46
Complicaciones	29	33
Suspensión del tratamiento	14	16
Alta del paciente	4	5
Total	87	100

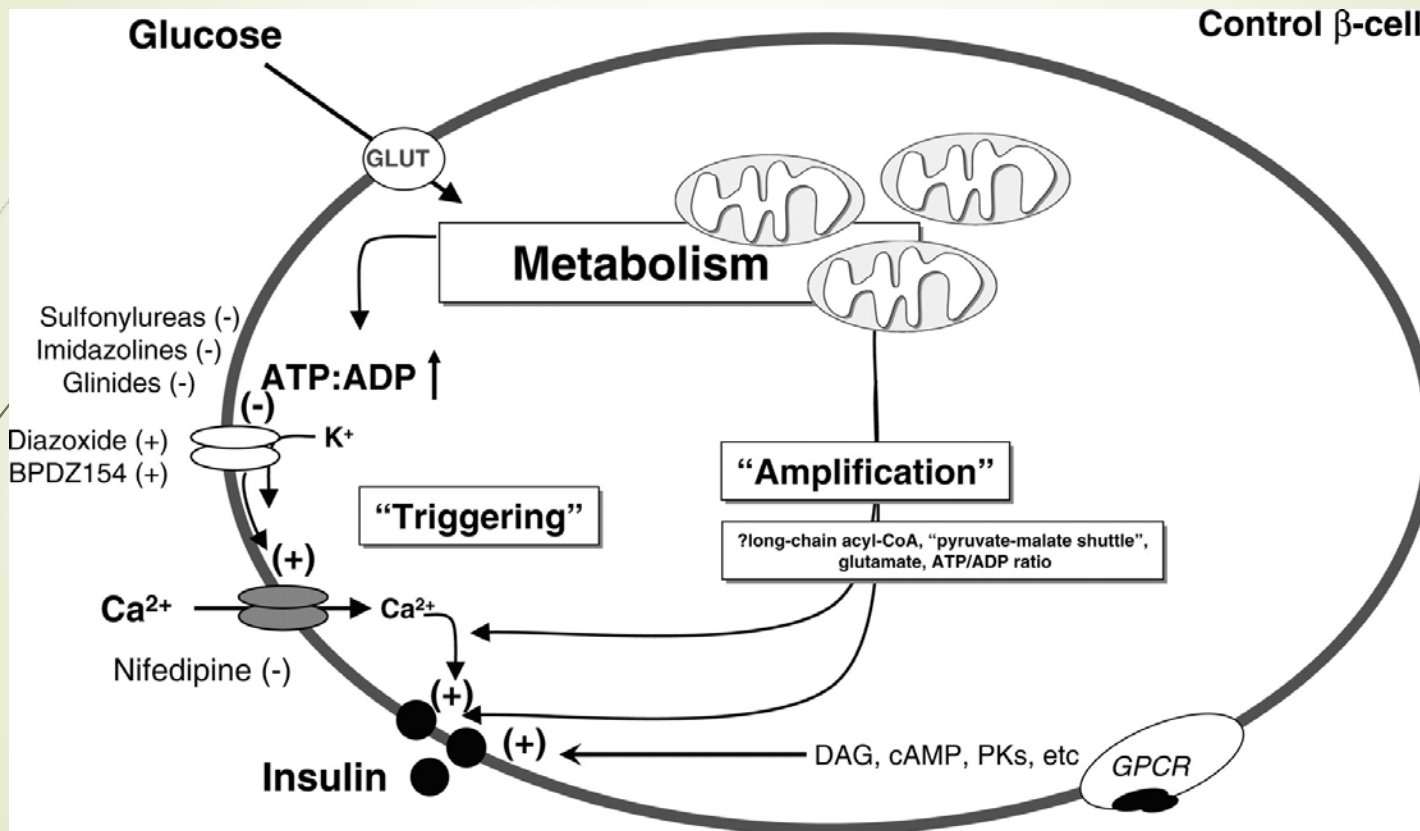
Distribución porcentual según motivo de retiro del catéter

COMPLICACIONES ASOCIADAS

- Las complicaciones asociadas al catéter presentaron una incidencia de **33% en el total** de catéteres evaluados. La complicación **más frecuente fue hematoma* en el sitio de inserción (26%)**, seguido de induración (12%) y sangramiento (7%), existiendo más de una complicación en algunos catéteres. No se reportaron desplazamiento ni retiro accidental.
- El catéter subcutáneo es una buena técnica a considerar para el tratamiento subcutáneo; ya que permite la administración del medicamento con complicaciones leves asociadas a su uso, y considerando además que, según la literatura, el uso de este dispositivo disminuye el dolor y ansiedad asociados a la punción (*Hanas R., et al 2004*)

■ **Estudio realizado en pacientes pediátricos con tratamiento de anticoagulantes*

HIPOGLICEMIA PERSISTENTE Y DIAZOXIDE

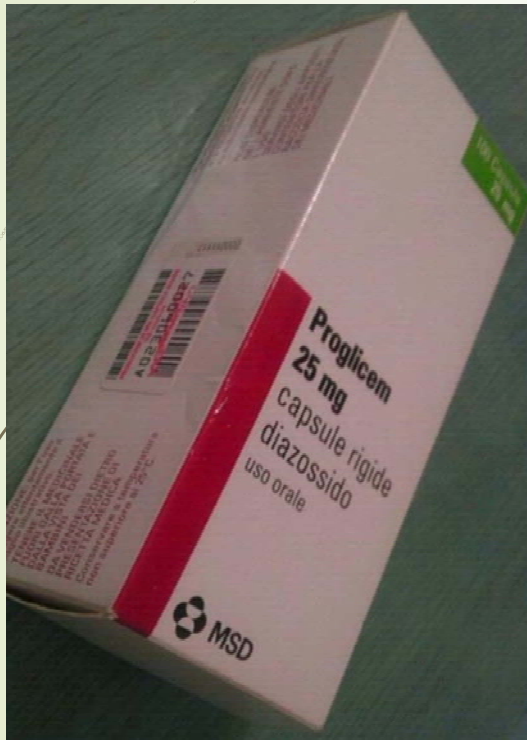


Doyle ME and Egan JM, "Pharmacological Agents That Directly Modulate Insulin Secretion," *Pharmacol Rev*, 2003, 55(1):105-31

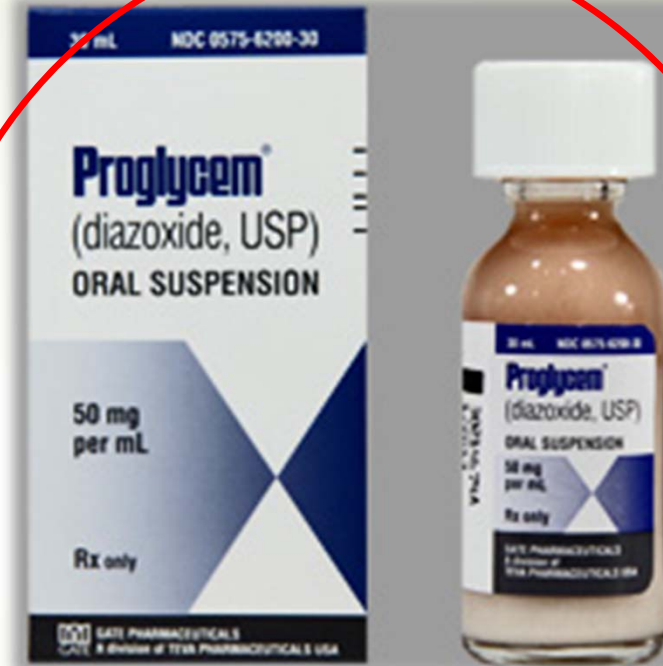
FARMACOCINETICA/FARMACODINAMIA

- Absorción: Rápidamente absorbida
- Metabolismo: Hepático
- Excreción: Renal 50% sin cambios
- Vida $\frac{1}{2}$ de eliminación: 9-24 Hrs (niños)
- Efecto Hiperglicémico: dentro de 1 hr.
- Duración de Efecto (Función renal normal): 8 hrs.

PRESENTACION



Proglycem Diazoxide 25 mg cap. \$ 1166 c/capsula



Proglycem Diazoxide
50 mg/mL Frasco 30
mL. \$ 285.000

- **VIA DE ADMINISTRACION:** ORAL (RECIEN NACIDOS Y LACTANTES)

DIAZOXIDE: DOSIS DE TRATAMIENTO

- ▶ Iniciar: 10 mg/kg/día por vía oral divididas en 3 dosis. Las dosis habituales son de 5-15 mg/kg/día por vía oral dividida en 3 dosis. A menudo se considera tratamiento conjunto con Clorotiazida*.
- ▶ 2-5 mg/Kg por dosis vía oral cada 8 horas. Iniciar el tratamiento con la dosis más alta y disminuir según respuesta del paciente**.
- ▶ En caso de insuficiencia renal considerar disminuir la dosis.

▶ *PEDIATRICS Volume 133, Number 4, April 2014

▶ **Neofax 2011.

EFECTOS ADVERSOS: CUIDADOS DE MATRONERIA Y VIGILANCIA

➤ COMÚN

- Cardiovascular: hipotensión (7 %)
- Endocrino metabólica : La hiperglucemia
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (4 %)
- Neurológico: Astenia, Vértigo (2 %)

➤ GRAVE

- Cardiovascular : Paro cardíaco , insuficiencia cardíaca congestiva
- Metabólico endocrino: Cetoacidosis diabética, Albuminuria, **retención de liquido, retención de sodio**, gota.
- Gastrointestinales: Obstrucción intestinal, pancreatitis aguda.
- Hematológicas: trombocitopenia
- Oftálmica : infarto del nervio óptico

Laje et al. (2010)/Shaikh & cols. (2014)



INTERACCIONES

➤ DIAZOXIDE/FENITOINA↓

Roe TF, et al. Drug interaction: diazoxide and diphenylhydantoin. J Pediatr. 1975 Sep;87(3):480-4

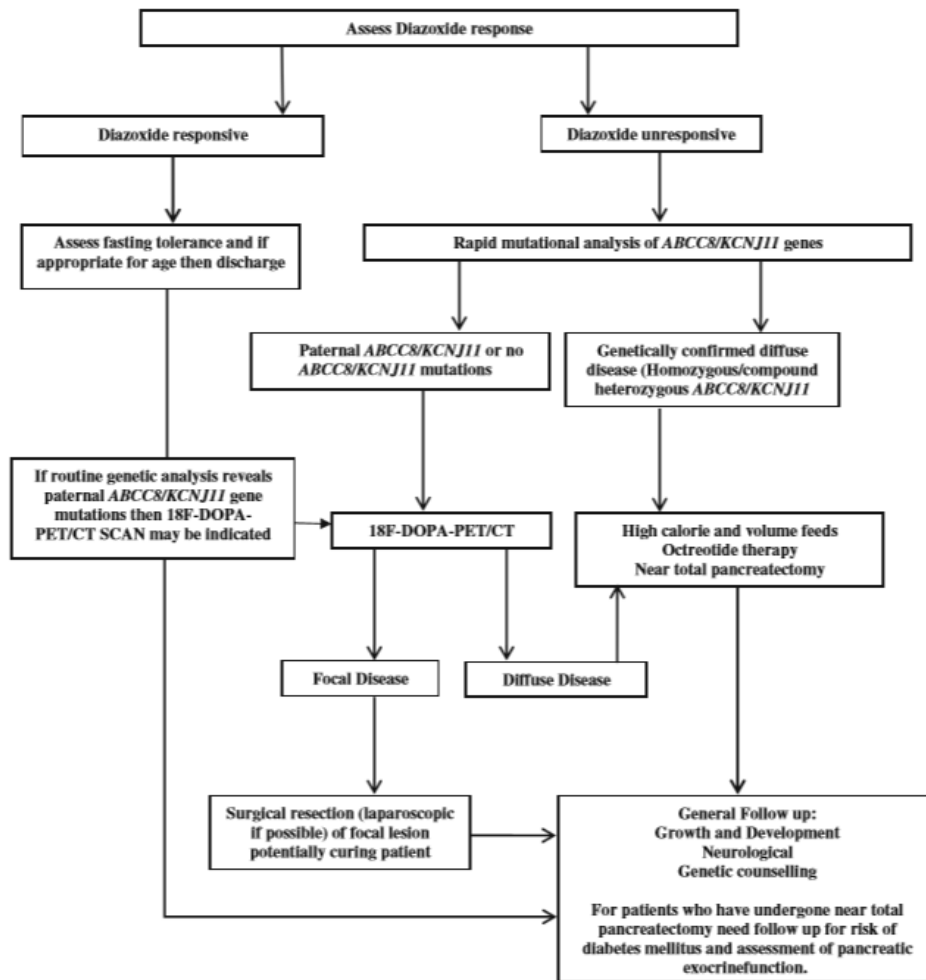
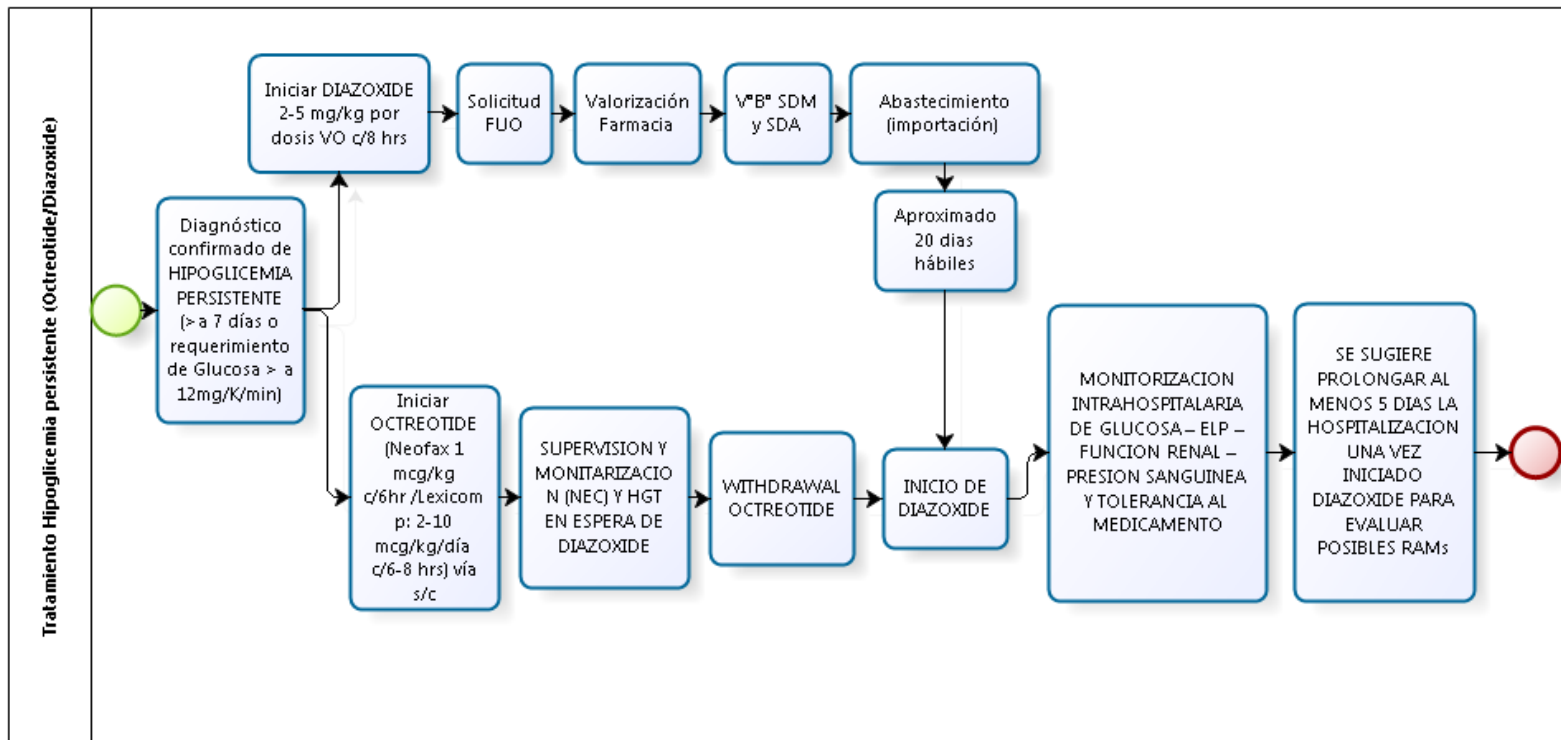


Fig. 2 Outline of the suggested diagnostic and management cascade of patients presenting with HH. The assessment of the response to diazoxide is critical in terms of planning further investigations.

Generally patients with recessive *ABCC8/KCNJ11* mutations do not respond to diazoxide and will require further investigations

Esquema de la cascada de diagnóstico y gestión sugerido de pacientes con HH. La evaluación de la respuesta al diazóxido es crítica en términos de la planificación de nuevas investigaciones. Generalmente los pacientes con *ABCC8* recesiva mutaciones / *KCNJ11* no responden a diazóxido y requerirán más investigaciones

Propuesta actualización protocolo





GRACIAS !