



Efectividad terapéutica del octreotide (análogo de la somatostatina) en pacientes con problemas quirúrgicos gastrointestinales

Therapeutic efficiency of octreotide (somatostatin analogue) in patients with gastrointestinal surgical problems

Dr. David Juárez Corona,

Dr. Francisco Gonzalo Butrón López,

Dr. Samuel Sentíes Carbajal,

Dr. Sergio Flores Gómez,

Dr. Armando Nangullasmu Avendaño,

Dr. Juan Francisco Hernández Cardona

Resumen

Objetivo: Comprobar la efectividad terapéutica del octreotide en algunas complicaciones quirúrgicas gastrointestinales.

Sede: Hospitales de segundo nivel de atención.

Diseño: Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, sin grupo control.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 29 pacientes consecutivos con los siguientes diagnósticos: Dieciocho con fistula gastrointestinal, cuatro con pancreatitis aguda, tres con síndrome de "dumping" dos con oclusión intestinal por adherencias, dos con ileostomía de gasto alto y uno con diarrea post-vagotomía. Todos fueron tratados con octreotide a dosis que variaron entre 100 y 200 µg por vía subcutánea. Se evaluaron las siguientes variables: Cierre espontáneo de la fistula, disminución del gasto y tiempo de resolución. Se empleó nutrición parenteral total en los pacientes que lo requirieron.

Resultados: El cierre espontáneo de la fistula fue del 100%, en siete días en las entéricas, en nueve en las biliares y pancreáticas, y en 14 en las gástricas y

Abstract

Objective: To assess the clinical efficiency of octreotide (a somatostatin analog) in some gastrointestinal surgical complications.

Setting: Second level health care hospitals.

Design: Clinical, prospective, longitudinal study, without control group.

Patients and methods: We included 29 consecutive patients with the following diagnoses: Eighteen with gastrointestinal fistula, four with acute pancreatitis, three with dumping syndrome, two with intestinal occlusion due to adherences, two with a high output ileostomy, and one with post-vagotomy diarrhea. All were treated with octreotide at doses that varied from 100 to 200 µg applied subcutaneously. We assessed the following variables: spontaneous closure of the fistula, decrease of the output, and resolution time. Total parenteral feeding was used in those patients requiring it.

Results: Spontaneous closure of the fistula was of 100%: in 7 days for the enteric ones, 9 days for biliary and pancreatic ones, and 14 days for gastric and

De los Servicios de Cirugía General de los Hospitales General de Zona No. 29 y Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en México, D.F.

Recibido para publicación: 11 de enero de 1999

Aceptado para publicación: 8 de febrero de 1999

Correspondencia: Dr. David Juárez Corona. Bosques de Germain, 3, núm. 27, Bosques del Lago. C.P 54766. Cuautitlán, Izcalli
Tel. 5877-3736

duodenales. En los pacientes con síndrome de "dumping" los síntomas gastrointestinales y vasomotores se redujeron aunque no desaparecieron; en el paciente con diarrea post-vagotomía ésta se controló a largo plazo, 4 a 6 meses. No hubo respuesta terapéutica en los pacientes con oclusión intestinal, ileostomía y pancreatitis.

Conclusión: El octreotide resultó efectivo en el tratamiento de las fistulas del tracto digestivo.

Palabras clave: Fistulas gastrointestinales, somatostatina (análogos), ileostomía, pancreatitis.

Cir Gen 2000;22:221-225

duodenal ones. In those patients with dumping syndrome, gastrointestinal and vasomotor symptoms were reduced but did not disappear. Post-vagotomy diarrhea was controlled in the long term, 4 to 6 months. No therapeutic response was achieved in those patients with intestinal occlusion, ileostomy, and pancreatitis.

Conclusion: Octreotide was effective for the treatment of digestive tract fistulas.

Key words: Gastrointestinal fistulas, somatostatine (analogs), ileostomy, pancreatitis.

Cir Gen 2000; 22:221-225

Introducción

Desde su descubrimiento, en 1973, la somatostatina ha sido una de las hormonas más estudiadas^{1,2} debido a su distribución corporal y actividad hormonal, aunque su existencia no es privativa del ser humano, ya que se ha encontrado en múltiples especies tanto vertebradas como invertebradas.²

En el ser humano, su actividad es universal, se encuentra tanto en el sistema nervioso central como periférico y en otros sistemas endocrinos y secretorios.¹⁻⁶

Su actividad inhibitoria se presenta prácticamente en todos los niveles del organismo, está basada específicamente en su acción directa sobre la actividad de la adenilciclase y sobre el flujo de calcio a través de la membrana celular; en general, su mecanismo de acción consiste en inhibir a la adenilciclase, además de abrir los canales de calcio y estimular la fosfodiesterasa.⁵⁻⁷

A nivel gastrointestinal inhibe la actividad de algunas hormonas, disminuye las secreciones, el flujo sanguíneo mesentérico, la resistencia vascular y el flujo hepático, sin influir en la resistencia periférica del sistema venoso; esta potente actividad fisiológica permite entender todas las posibilidades de su uso terapéutico.⁵⁻¹⁴

Su utilidad terapéutica ha sido demostrada en: hemorragia digestiva proximal,¹⁵⁻²¹ diarrea secretoria,^{22,26} síndrome de intestino corto,³ pancreatitis,²⁷ fistula pancreática y biliar,²⁸⁻³⁶ fistula entérica (gástricas, duodenales y enterocólicas, incluyendo las secundarias a cáncer del tubo digestivo),³⁷⁻⁵² síndrome de "dumping"⁵³⁻⁵⁷

El objetivo del presente estudio fue analizar la utilidad del octreotide (análogo de la somatostatina) para controlar algunas complicaciones postoperatorias de pacientes con cirugía mayor del tracto digestivo.

Pacientes y métodos

Se estudiaron los pacientes que ingresaron al Servicio de Cirugía General de los Hospitales General de Zona No. 29 y Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social entre abril de 1995 y octubre de 1997, con los siguientes diagnósticos: fistula del tracto

digestivo, síndrome de "dumping" I y II, oclusión intestinal, ileostomía de gasto alto, pancreatitis aguda y diarrea postvagotomía.

En todos los pacientes se inició el tratamiento con dosis de 100 microgramos de octreotide cada 12 horas por vía subcutánea, exceptuando los pacientes con "dumping" I y II y el portador de síndrome de diarrea postvagotomía en los cuales se empleó en forma preprandial inmediata. La dosis se elevó a 200 microgramos a las 72 horas, excepto, nuevamente, en los pacientes con pancreatitis, "dumping" y diarrea postvagotomía.

Se evaluó la respuesta terapéutica en tres formas: disminución y resolución de la sintomatología, disminución y resolución parcial del cuadro y sin respuesta al tratamiento.

En los pacientes con fistulas se cuantificó el gasto producido por la fistula desde el inicio de la terapia, cada 24 horas, hasta ausencia de gasto y el cierre de la fistula.

En los casos que así lo requirieron se empleó nutrición parenteral según las necesidades de cada paciente.

En análisis estadístico incluyó estadística simple y prueba t de Student para muestras pareadas en los casos de fistulas.

Resultados

Se incluyeron 29 pacientes con 30 problemas distintos cuyos diagnósticos se presentan en el **cuadro I**; en el **cuadro II** se incluye el número de casos tratados y resueltos. Observamos que en el tratamiento de la fistula se obtuvo una respuesta terapéutica del 100% con disminución permanente del gasto hasta el cierre espontáneo. Las **figuras 1, 2 y 3** muestran los resultados obtenidos en relación a la disminución del gasto y el tiempo de evolución, en días, de las fistulas entéricas (**Figura 1**) biliar y pancreática (**Figura 2**), y gástrica y duodenales (**Figura 3**).

En el **cuadro III** se muestra el número y tipo de efectos adversos observados en este estudio, en ninguno de los casos se requirió la suspensión de la terapéutica por intolerancia al medicamento.

Cuadro I

Diagnóstico de los 29 pacientes tratados con octreotide.

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE CASOS	%
Fístula biliar	5	17.2
Fístula entérica	5	17.2
Pancreatitis	4	13.7
Fístula duodenal	3	10.3
Síndrome de dumping	3	10.3
Fístula pancreática	2	6.8
Fístula gástrica	2	6.8
Oclusión intestinal	2	6.8
Ileostomía de gasto alto	2	6.8
Fístula cólica	1	3.4
Diarrea postvagotomía	1	3.4
Total	30	

En los pacientes con ileostomía de gasto alto y oclusión intestinal, los resultados fueron pobres; se trataron dos pacientes con oclusión intestinal y dos con ileostomía, dos de los pacientes requirieron reintervención quirúrgica por fracaso en el tratamiento con octreotide.

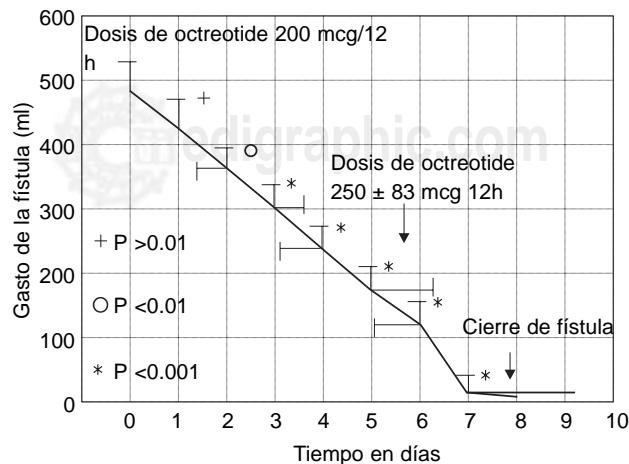
Discusión

Son múltiples las propiedades fisiológicas de la somatostatina en el ser humano,^{1,3,8} la aplicación terapéutica de estas propiedades se encuentran en etapa de investigación frecuente, los resultados obtenidos en ella, al igual que en nuestra serie, demuestran que existen indicaciones precisas de su uso. Las fistulas del tracto digestivo son el problema más estudiado con resultados que establecen su efectividad terapéutica, los casos de fistula biliar y pancreática de este estudio se comportaron, al igual que lo publicado en otras series, con disminución paulatina del gasto hasta el cierre del 100% de ellas en un promedio de 9 días, lo que obedece a la acción inhibitoria de la secreción pancreática así como al efecto colestático del octreotide.^{3,8,12,32,34}

Cuadro II

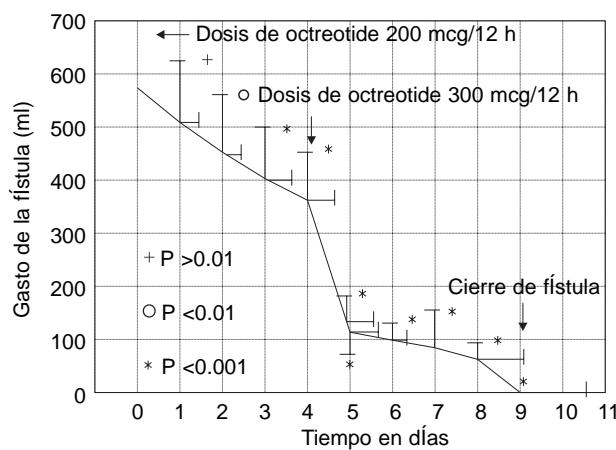
Se muestran los casos tratados y resueltos

DIAGNÓSTICO	NÚM. TRATADOS	NÚM. RESUELTOS	%
Fístula biliar	5	5	100
Fístula entérica	5	5	100
Pancreatitis	4	4	100
Fístula duodenal	3	3	100
Síndrome de Dumping	3	3	100
Fístula pancreática	2	2	100
Fístula gástrica	2	2	100
Oclusión intestinal	2	1	50
Ileostomía	2	1	50
Fístula cólica	1	1	100
Diarrea postvagotomía	1	1	100

**Fig. 1. Fistulas entéricas.**

Los casos de fistulas gastrointestinales también mostraron buenos resultados, nuestros pacientes no fueron seleccionados, como en otras series, en las cuales la terapia comienza hasta que el paciente se encuentre con un gasto estabilizado, nosotros la iniciamos en el momento en que establecimos el diagnóstico de la fistula y corregimos los factores de riesgo asociados como desequilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, perfusión renal deficiente, obstrucción eferente a la fistula, fistula con boca excesivamente amplia, objetos extraños en el trayecto fistuloso, isquemia de los bordes de la fistula, cavidad infectada, factores que reducen el éxito de la terapia. En todos los casos es necesario el empleo de apoyo nutricio ya que generalmente los síndromes carenciales y la desnutrición son factores de riesgo para que las fistulas no cierren.⁴³⁻⁵²

En el síndrome de "dumping" y en la diarrea postvagotomía los estudios para determinar la efectividad terapéutica del octreotide son pocos, sin embargo, la mayoría de los autores está de acuerdo en dividir la evolución en dos partes, la primera en la cual es ne-

**Fig. 2. Fistulas biliares y pancreáticas.**

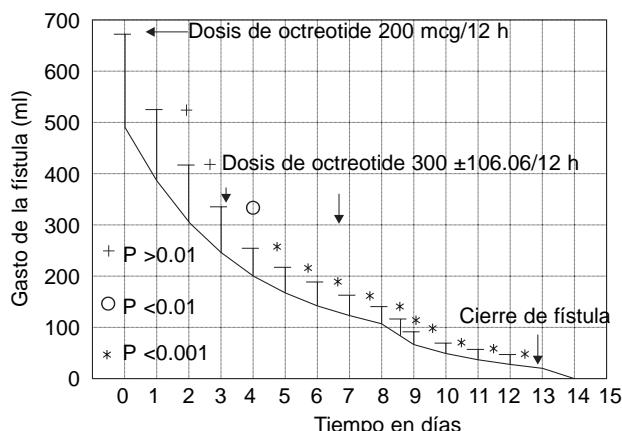


Fig. 3. Fístulas gástricas y duodenales.

cesario la estabilización del paciente y la segunda mejorar su estado nutricional, el octreotide en ambas fases tiene una acción importante, disminuye la sintomatología y, a largo plazo, el paciente recupera peso y regulariza su estado nutricional, en estos casos también resulta imperativo el uso de apoyo nutricional adecuado.⁵³⁻⁵⁷

La pancreatitis, sobre todo la severa, es un problema con un curso evolutivo impredecible,^{30,31} aunque las cifras de amilasa no son el mejor parámetro del curso clínico, sin embargo indica la acción inhibitoria del octreotide sobre la secreción pancreática, a lo que se agrega la evolución del paciente; en este estudio tratamos cuatro pacientes con esta enfermedad, de ellos, de acuerdo a los criterios de Ranson, dos se consideraron como graves; en los cuatro la mejoría fue notoria, con un curso clínico que tendió rápidamente a la mejoría con resolución completa del cuadro, resultados parecidos a los observados por otros autores.^{27,28,30}

En los pacientes con ileostomía de gasto alto y oclusión intestinal no hubo efectividad terapéutica, ya que ambos, un paciente con ileostomía y otro con oclusión, tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente.

Conclusión

El octreotide resultó efectivo en el tratamiento de las fistulas del tracto digestivo. Existen otras patologías en las cuales tal vez su uso resulte efectivo y con esto se ofrezca una posibilidad más a los pacientes para mejorar su sintomatología, tal es el caso del síndrome de "dumping" y la pancreatitis aguda.

Cuadro III

Efectos adversos en los pacientes tratados con octreotide

Náuseas	2	6.8%
Cefalea	1	3.4%
Total	3	10.3%

Referencias

- Hall R, Page MD, Dieguez PC, Scanlon MF. Somatostatin: a historical perspective. *Horm Res* 1988; 29: 50-3.
- Reinclin S. Somatostatin (first of two parts). *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-501.
- Mulvihill S, Pappas TN, Passaro E Jr, Debas HT. The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery* 1986; 100: 467-75. See comments 476.
- Gerich JE. Somatostatin and diabetes. *Am J Med* 1981; 70: 619-26.
- Lucey MR, Yamada T. Biochemistry and physiology of gastrointestinal somatostatin. *Dig Dis Sci* 1989; 34(3 Suppl): 5s-13s.
- McIntosh C, Arnold R, Bothe E, Becker H, Kobberling J, Creutzfeldt W. Gastrointestinal somatostatin: extraction and radioimmunoassay in different species. *Gut* 1978; 19: 655-63.
- Toro MJ, Birnbaumer L, Redon MC, Montoya E. Mechanism of action of somatostatin. *Horm Res* 1988; 29: 59-64.
- Reinclin S. Somatostatin (second of two parts). *N Engl J Med* 1983; 309: 1556-63.
- Misumi A, Shiratori K, Lee KY, Barkin JS, Chey WY. Effects of SMS 201-995, a somatostatin analogue, on the exocrine pancreatic secretion and gut hormone release in dogs. *Surgery* 1988; 103: 450-5.
- Vaysse N, Chayvialle JA, Pradayrol L, Esteve JP, Susini C, Capeulle J, et al. Somatostatin 28: comparison with somatostatin 14 for plasma kinetics and low-dose effects on the exocrine pancreas in dogs. *Gastroenterology* 1981; 81: 700-6.
- Conway DR, Djuricin G, Prinz RA. The effect of somatostatin analogue (SMS 201-995) on pancreatic blood flow. *Surgery* 1988; 104: 1024-30.
- Ricci GL, Fevery J. Cholestatic action of somatostatin in the rat: effect on the different fractions of bile secretion. *Gastroenterology* 1981; 81: 552-62.
- Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology* 1981; 80: 518-25.
- Van Thiel DH. Somatostatin-its uses in gastroenterology. *Dig Dis Sci* 1989; 34(3 Suppl): 4s.
- Thulin L, Tyden G, Sammnegard H, Muhrbeck O, Efendic S. Treatment of bleeding esophageal varices with somatostatin. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 395-8.
- Kayasseh L, Gyr K, Keller U, Stadler GA, Wall M. Somatostatin and cimetidine in peptic ulcer hemorrhage. A randomized controlled trial. *Lancet* 1980; 1: 844-6.
- Limberg B, Kommerell B. Somatostatin for cimetidine-resistant gastroduodenal hemorrhage. *Lancet* 1980; 2: 916-7.
- Basso N, Bagarani M, Quondamcarlo C, Albertini V, Ziparo V, Anza M, et al. Effective control of variceal bleeding by somatostatin: a double-blind randomized cross over study (abstracts). *Gastroenterology* 1983; 84(5 ptz): 1100.
- Kayasseh L, Gyr K, Stadler GA, Allgoewer M. Somatostatin in acute gastroduodenal haemorrhage. *Lancet* 1978; 2: 833-9.
- Balibrea JL, Torres AJ, Merlo FH, Suarez A, Lobato RF, Cuberes R. Somatostatin in the management of gastrointestinal hemorrhage: bleeding ulcers. *Horm Res* 1988; 29: 103-5.
- Sakamoto T, Swierczek JS, Ogden WD, Thompson JC. Cytoprotective effect of pentagastrin and epidermal growth factor on stress ulcer formation: possible role of somatostatin. *Ann Surg* 1985; 201: 290-5.
- Fricker G, Bruns C, Munzer J, Briner U, Albert R, Kissel T, et al. Intestinal absorption of the octapeptide SMS 201-995 visualized by fluorescence derivatization. *Gastroenterology* 1991; 100: 1544-52.

23. Mulvihill S, Passaro E Jr, Debas H, Yamada T. Severe diarrhea after colonic pseudo-obstruction: treatment with somatostatin (Letter) *N Engl J Med* 1984; 310: 467-8.
24. Ruskone A, René E, Chyvialle JA, Bonin N, Pignal F, Kremer M, et al. Effect of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 459-66.
25. Maton PN, O'Dorisio TM, Howe BA, McArthur KE, Howard JM, Chernier JA, et al. Effect of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995) in a patient with pancreatic cholera. *N Engl J Med* 1985; 312: 17-21.
26. Santangelo WC, O'Dorisio TM, Kim JG, Severino G, Krejs GJ. Pancreatic cholera syndrome: effect of a synthetic somatostatin analog on intestinal water and ion transport. *Ann Intern Med* 1985; 103: 363-7.
27. Limberg B, Kommerell B. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin (Letter) *N Engl J Med* 1980; 303: 284.
28. Usadel KH, Lenuschner U, Überla KK. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: a multicenter double-blind trial. *N Engl J Med* 1980; 303: 999-1000.
29. Bordas JM, Toledo V, Mondelo F, Rodes J. Prevention of pancreatic reaction by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Horm Res* 1988; 29: 106-8.
30. Gjour I, Roikjaer O, Andersen B, Burcharth F, Hovendal C, Pedersen SA, et al. A double-blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 397-400.
31. Fielding GA, McLatchie GR, Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Acute pancreatitis and pancreatic fistula formation. *Br J Surg* 1989; 76: 1126-8.
32. Prinz RA, Pickleman J, Hoffman JP. Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with a somatostatin analog. *Am J Surg* 1988; 155: 36-42.
33. Satake K, Cho K, Sowa M, Umeyama K, Tatsumi S, Mitani E, et al. Demonstration of a pancreatic fistula by endoscopic pancreatography in a patient with chronic pleural effusion. *Am J Surg* 1978; 136: 390-2.
34. Ahren B, Tranberg KG, Bengmark S. Treatment of pancreatic fistula with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Br J Surg* 1988; 75: 718.
35. Di Constanzo J, Cano N, Martin J. Somatostatin in persistent gastrointestinal fistula treated by total parenteral nutrition (Letter) *Lancet* 1982; 2: 338-9.
36. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Albrigo R, Vantini I, Micciolo R. Conservative treatment of external pancreatic fistulas with parenteral nutrition alone or in combination with continuous intravenous infusion of somatostatin, glucagon or calcitonin. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163: 428-32.
37. Fischer JE. The pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 1983; 7: 446-50.
38. Fazio UW, Coutsoftides T, Steiger E. Factors influencing the outcome treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg* 1983; 7: 481-8.
39. Allardice DB. Management of small bowel fistulas. *Am J Surg* 1983; 145: 593-5.
40. Sansoni B, Irving M. Small bowel fistulas. *World J Surg* 1985; 9: 897-903.
41. Schein M, Decker GAG. Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am J Surg* 1991; 161: 435-8.
42. Irving M, White R, Tresadern J. Three years' experience with an intestinal failure unit. *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67: 2-5.
43. Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Sitges-Creus A. Management of postoperative enterocutaneous fistulas: The roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg* 1982; 69: 147-50.
44. Thomas RJ. The response of patients with fistulas of the gastrointestinal tract to parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 77-80.
45. Blacckett RL, Hill GL. Postoperative external small bowel fistulas: a study of consecutive series of patients treated with intravenous hyperalimentation. *Br J Surg* 1978; 65: 775-8.
46. Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. Impact of parenteral nutrition. *Ann Surg* 1979; 190: 189-202.
47. Hill GL. Operative strategy in the treatment of enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 1983; 7: 495-501.
48. Deitel M. Elemental diet and enterocutaneous fistula. *World J Surg* 1983; 7: 451-4.
49. Hollender LF, Meyer C, Avet D, Zeyer B. Postoperative fistulas of the intestine: therapeutic principles. *World J Surg* 1983; 7: 474-80.
50. Spiliotis J, Briand D, Gouttebel MC, Astre C, Louer B, Saint-Aubert B, et al. Treatment of fistulas of the gastrointestinal tract with total parenteral nutrition and octreotide in patient with carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 575-80.
51. Nubiola P, Badia JM, Martínez-Rodenas F, Gil MJ, Segura M, Sancho J, et al. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg* 1989; 210: 56-8.
52. Planas M, Porta I, Angles R, Baena JA, Serra J, Pedro JB. Somatostatina y/o nutrición parenteral total en el tratamiento de las fistulas intestinales. *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78: 345-7.
53. Geer RJ, Richards WO, O'Dorisio TM, Woltering EO, Williams S, Rice D, et al. Efficacy of octreotide acetate in treatment of severe postgastrectomy Dumping syndrome. *Ann Surg* 1990; 212: 678-87.
54. Sawyers JL, Herrington JL Jr. Superiority of antiperistaltic jejunal segments in management of severe Dumping syndrome. *Ann Surg* 1983; 178: 311-21.
55. Hopman WPM, Wolberink RGJ, Lamers CBHW, Van Tongeren JHM. Treatment of the Dumping syndrome with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg* 1988; 207: 155-9.
56. Long RG, Adrian TE, Bloom SR. Somatostatin and the Dumping syndrome. *Br Med J (Clin Res)* 1985; 290: 886-8.
57. Reasbeck PG, Van Rij AM. The effect of somatostatin on Dumping after gastric surgery: a preliminary report. *Surgery* 1986; 99: 462-7.