

Cirujano General

Volumen
Volume 24

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2002

Artículo:

Modificaciones de la secreción y absorción intestinal y de la glucemia por diferentes dosis del análogo de la somatostatina SMS 201 995

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Medigraphic.com

Modificaciones de la secreción y absorción intestinal y de la glucemia por diferentes dosis del análogo de la somatostatina SMS 201 995

Modifications in intestinal secretion and absorption and in glycemia by different doses of the somatostatin analogue (SMS 201995)

*Dr. César Gutiérrez Samperio,**

Dr. Juan Carlos Arias Frausto,

Dr. Jesús Manuel Montes Hernández,

Dr. José Manuel González Yáñez,

Jesús Vega Pérez

Resumen

Objetivo: Identificar la dosis mínima del análogo de la somatostatina SMS 201 995 que tenga efecto sobre la secreción y absorción intestinal y la glucemia.

Sede: Facultad de Medicina

Diseño: Estudio experimental en animal de laboratorio, prospectivo, con grupo control.

Análisis estadístico: Se obtuvo la media, varianza y desviación estándar de cada una de las variables. Se empleó la prueba t de Student.

Material y métodos: Se realizó una modificación del asa de Tryri Vela en cinco perros mestizos, se colectó el líquido intestinal de 6 hr, cada 24 hr durante 10 días, se hicieron tres grupos de estudios: I. Basal. II. Administración subcutánea de 1 µg/kg del análogo y, III. Administración subcutánea de 5 µg/kg del análogo. En el líquido intestinal colectado se midió el volumen, proteínas y electrolitos; de las 150 muestras se eliminaron 44, en las que el animal se desprendió parcialmente la bolsa de ileostomía y la colección fue incompleta; se determinó la glicemia antes y 30 minutos después de la aplicación del análogo.

Resultados: El volumen y pérdida de proteínas disminuyó más del 50% en los grupos II y III ($P < 0.01$), sin diferencia entre estos últimos ($P > 0.05$). La disminu-

Abstract

Objective: To identify the minimal dose of the somatostatin analogue SMS 201 995 with effect on intestinal secretion and absorption and on glycemia.

Setting: School of Medicine.

Design: Experimental study in laboratory animals, prospective, with control group.

Statistical analysis: The mean, variance, and standard deviation of each variable were obtained. Student's t test was used.

Material and methods: A modified Tryri Vela loop was used in five mongrel dogs, the 6-hour intestinal liquid was collected every 24 hours during 10 days. Three study groups were formed. I. Basal. II. Subcutaneous administration of 1 µg/kg of the analogue, and III. Subcutaneous administration of 5 µg/kg of the analogue. The volume, protein and electrolyte contents were measured in the collected intestinal liquid; from the 150 samples, 44 were discarded for the animal had partially ripped the ileostomy sac and collection was incomplete. Glycemia was determined before and 30 min after analogue administration.

Results: The loss of volume and protein content decreased more than 50% in groups II and III ($p < 0.01$), without difference between these two groups ($p > 0.05$).

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, México.

Recibido para publicación: 18 de octubre de 2001.

Aceptado para publicación: 1 de diciembre de 2001.

*Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General

Correspondencia: Dr. César Gutiérrez Samperio. Heriberto Frías Soto No. 15, Colonia Ensueño, 76170, Querétaro, Qro. México

Teléfono: (01) 15 29 50

ción de la pérdida de electrolitos fue menor, la diferencia entre el grupo I con los grupos II y III fue significativa ($P < 0.05$), no así entre los dos últimos ($P > 0.05$). La glucemia aumentó más del 25% en los grupos II y III ($P < 0.05$), no hubo diferencia entre los grupos II y III ($P > 0.05$).

Conclusión: El análogo SMS 201 995 redujo la pérdida intestinal de agua, proteínas y electrolitos, además produjo hiperglucemia. No hay diferencia con la dosis de 1 ó 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del análogo.

Palabras clave: Somatostatina, análogos, SMS 201 995, secreción, absorción intestinal, glucemia.
Cir Gen 2002;24: 268-273

Introducción

En los últimos años han ocurrido grandes avances en el conocimiento de las hormonas, muchas de las cuales se encuentran tanto en el sistema nervioso central, como en el aparato digestivo. En 1968 Krulick, Dhariwel y Mc Cann¹ sugirieron la existencia de una sustancia hipotalámica con efecto inhibitorio sobre la hormona del crecimiento (HC), ese mismo año lograron extraer del hipotálamo de la oveja y de la rata una sustancia que disminuye el efecto de la HC; un año después, Helman y Lernmarck² demostraron la acción inhibitoria de extractos de las células alfa y delta de los islotes de Langerhans sobre la HC y la secreción pancreática endocrina, estos autores concluyeron que se trataba de la misma sustancia producida por diferentes órganos. Brazeau,³ en 1973, consiguió identificar en el hipotálamo de la oveja un polipéptido de 14 aminoácidos, con acción inhibitoria sobre la HC, otras hormonas y varias funciones del aparato digestivo, a la que tiempo después se denominó "somatostatina".

La somatostatina es una hormona producida por el hipotálamo, páncreas y el aparato digestivo, actúa sobre las hormonas adenohipofisarias, disminuye la secreción de la HC y de la hormona liberadora de tirotrina (TSH), en cambio, no ha mostrado ningún efecto sobre la prolactina, corticotropina y gonadotropinas.⁴ Esta hormona modula la función gastrointestinal y metabólica a través de la inhibición de la secreción y efecto de las hormonas peptídicas, como la gastrina, secretina, colecistoquinina-pancreozimina (Cz-Pz), insulina, enteroglucagón, polipéptido inhibidor gástrico (GIP), polipéptido interstinal vasoactivo (VIP), polipéptido pancreático, motilina, neurotensina y sustancia P, entre otras. También disminuye la secreción de ácido clorhídrico y pepsina por el estómago, la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato, secreción biliar e intestinal, retarda el vaciamiento gástrico, disminuye la motilidad intestinal y de la vesícula biliar; disminuye la absorción de calcio, glucosa, galactosa, glicerol, fructuosa, xilosa, lactosa, aminoácidos y triglicéridos, en cambio, aumenta la absorción de sodio,

Decrease in electrolyte loss was smaller; the difference between group I and groups II and III was significant ($p < 0.05$), but not between the two latter groups ($p > 0.05$). Glycemia increased more than 25% in groups II and III ($p < 0.05$); no difference was observed between groups II and III ($p > 0.05$).

Conclusion: The SMS 201 995 analogue reduced the intestinal loss of water, proteins, and electrolytes, besides producing hyperglycemia. There was no difference between the 1 and 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dose of the analogue.

Key words: Somatostatin, analogues, intestinal secretion and absorption, glucose.
Cir Gen 2002;24: 268-273

cloro y agua,⁴ por otra parte, también disminuye el flujo sanguíneo mesentérico y portal, con incremento de las resistencias vasculares y la consiguiente disminución de la circulación esplácnica.^{5,6}

La somatostatina tiene poca estabilidad bioquímica, el péptido natural tiene una vida media ($T_{1/2}$) menor de tres minutos, por lo que su aplicación terapéutica se limita a su infusión endovenosa continua; por otra parte, a la fugacidad del efecto biológico se agrega el "rebote" de la secreción hormonal que sigue a la suspensión de su administración.^{4,7} El efecto biológico depende de la acción de cuatro aminoácidos (fenil alanina, triptofano, lisina y treonina) unidos por un puente bisulfuro;⁸ diferentes autores han informado que la disminución en el número de aminoácidos estructurales es paralela a mayor resistencia a su degradación enzimática.^{8,9} Las modificaciones a la molécula de la somatostatina dan lugar a análogos hormonales, con cambios en sus características bioquímicas, en el efecto sobre otras hormonas y sobre diferentes órganos.¹⁰

La síntesis de un análogo de ocho aminoácidos, el octeótrido SMS 201 995 ofrece muchas ventajas, es más resistente a la degradación enzimática, tiene una $T_{1/2}$ de dos horas, su efecto se prolonga por seis horas y su potencia aumenta 20 veces en relación a la hormona natural, por lo que se amplían las posibilidades para su aplicación clínica.^{11,12} Después de la administración endovenosa de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ la $T_{1/2}$ es de 43 minutos, con la aplicación subcutánea la $T_{1/2}$ plasmática es de dos horas (113 minutos), el efecto máximo se obtiene a los 30 minutos y su acción se prolonga por seis horas; en cuanto a la dosis más adecuada, con efecto más acentuado y prolongado, existen informes que varían de 1 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,^{12,13} con estas dosis se ha informado la inhibición de la secreción pancreática, biliar e intestinal, lo que junto con su acción sobre la absorción de nutrientes, agua y electrolitos, justifica su uso en el tratamiento de la pancreatitis aguda y crónica, diarrea, fístulas pancreáticas y enterocutáneas, sin embargo, también tie-

ne efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, con disminución de la producción y efecto del glucagon y la insulina, con predominio del segundo y la consiguiente hiperglucemia.^{14,15} Por la disminución de la circulación esplácnica también se indica su uso en el tratamiento de la hemorragia en el aparato digestivo;⁵ además, se ha informado un efecto benéfico sobre las células tumorales del páncreas y otros órganos del aparato digestivo, éste es más importante sobre tumores de células APUD productoras de hormonas.¹⁴

Entre las principales indicaciones terapéuticas se encuentran las fístulas enterocutáneas y la diarrea de diferente etiología (secretora, infecciosa, por intestino corto o SIDA), pero no existe un acuerdo unánime en cuanto a la dosis más adecuada para disminuir la secreción gástrica, biliar, pancreática e intestinal, así como para aumentar la absorción de agua y electrolitos, la que por otra parte da lugar a menos alteraciones de la glucemia.

Por el alto costo del octeótrido y sus efectos colaterales sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, pensamos que se justifica realizar un trabajo con el objetivo de encontrar la dosis mínima del análogo de la somatostatina SMS 201 995 que tenga efecto ostensible sobre la secreción y absorción intestinal, con menor repercusión sobre la glucemia, con la hipótesis de que una dosis baja de 1 µg/kg por vía subcutánea es suficiente para modificar la secreción y absorción intestinal, sin dar lugar a cambios importantes de la glucemia.

Material y métodos

Se realizó un trabajo experimental, prospectivo, en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, se utilizaron cinco perros mestizos de más de 15 kg de peso, el sexo fue indistinto, que se manejaron de acuerdo con las normas aceptadas en forma internacional,¹⁶ se asearon, se desparasitaron y se mantuvieron en observación durante dos semanas para corroborar su estado de salud.

En los cinco animales se llevó a cabo un modelo experimental, el que consistió en una modificación diseñada en nuestro laboratorio del asa aislada de Thyri Vela (**Figura 1**), para facilitar la colección del líquido intestinal.^{17,18} La elaboración del modelo experimental se efectuó bajo anestesia general, mediante la aplicación de 35 mg de pentobarbital por kilogramo de peso por vía intravenosa, bajo condiciones limpias se hizo una laparotomía media infraumbilical de 12 cm, se identificó el ciego, se midió el intestino con una cinta métrica flexible, se hizo un corte total del intestino a un metro de la válvula ileocecal, se realizó un segundo corte total a un metro proximal al primero. La reconstrucción de la continuidad del intestino se hizo con una anastomosis término-terminal con puntos separados de seda tres ceros; en el asa de un metro, aislada entre los dos cortes con su irrigación bien conserva-

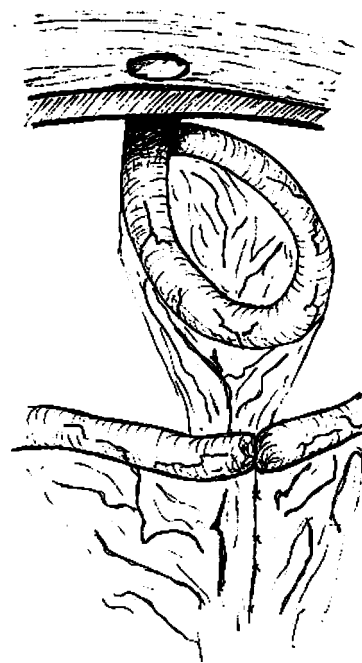


Fig. 1. Modificación del asa de Thyri Vela, con enteroanastomosis y un solo estoma para facilitar la recolección del líquido intestinal.

da, se realizó anastomosis término-lateral de los dos extremos del asa, para exteriorizar una sola boca de ileostomía a través de una contraabertura circular de 5 cm de diámetro en el flanco derecho, la pared abdominal se cerró por planos.

Cuando los animales estuvieron totalmente recuperados de la intervención quirúrgica, en cada animal se realizaron 30 estudios divididos en tres grupos: I. Diez estudios basales de control en los que no se aplicó ninguna sustancia. II. Diez estudios en los que se aplicó 1 µg/kg del análogo de la somatostatina SMS 201 995 por vía subcutánea y, III. Diez estudios en los que se aplicó 5 µg/kg del análogo por vía subcutánea. Por medio de una bolsa de ileostomía adherida alrededor del estoma, debidamente protegida para evitar que el animal se la retirara, cada 24 horas se colectó el líquido intestinal de seis horas durante 10 días, en el que se midió volumen, proteínas, sodio, potasio y bicarbonato (Na, K y HCO₃); por punción venosa se obtuvo sangre para la medición de la glucemia, tanto en condiciones basales (A), como 30 minutos después de la aplicación del análogo (D). La medición del volumen se hizo con una probeta graduada, para las determinaciones bioquímicas se utilizó el RA-50 Chemistry Analyzer; los resultados del volumen se expresan en mililitros cúbicos, las proteínas en g/l y los electrolitos en mEq/l.

Se obtuvo la media, varianza y desviación estándar de cada una de las variables, se comparó la media de los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de estudio (I, II y III), la diferencia se valoró estadísticamente por medio de la t de Student.¹⁹

Resultados

De los 150 estudios realizados, en 44 los animales se desprendieron parcialmente la bolsa de ileostomía, en ellos la colección del líquido intestinal no fue completa, estas muestras se eliminaron, por lo que el universo de trabajo se redujo a 106 estudios, 37 basales, 36 después de la aplicación de 1 µg/kg y 33 después de la aplicación de 5 µg/kg del análogo en estudio.

En el **cuadro I** se concentran los resultados obtenidos en los tres grupos del estudio, en la primera columna las variables estudiadas: volumen, proteínas, sodio, potasio, bicarbonato, glucemia antes (A) y después (D) de aplicar el análogo, en las siguientes columnas en cada renglón se consignan los valores obtenidos (media, varianza y desviación estándar) correspondientes a cada una de las variables.

El volumen en el estudio basal fue de 31.24 ml ± 13.89, disminuyó después de la aplicación de 1 µg/kg del análogo a 23.52 ± 7.90 y después de aplicar 5 µg/kg a 23.96 ± 10.37 ml, la diferencia entre el estudio basal y los dos estudios en los que se aplicó el análogo fue estadísticamente significativa (P < 0.01), en cambio, no hubo diferencia significativa entre los grupos II y III (P > 0.05), en los que se usó 1 ó 5 µg/kg de peso del análogo, respectivamente.

La pérdida de proteínas también disminuyó después de aplicar el análogo de 1.28 ± 0.62 g/l a 0.58 ± 0.23 y 0.52 ± 0.19 g/l en los grupos II y III respectivamente.

Cuadro I
Análogo de la somatostatina SMS – 201995

Variable	Media	Varianza	D E
I Basal (n – 37)			
Volumen ml ³	31.24	193.18	13.89
Proteínas/l	1.28	0.069	0.262
Na mEq/l	113.5	1534.85	39.17
K mEq/l	16.52	27.85	5.27
HCO ₃ mEq/l	29.34	9.92	3.14
Glucosa A mg%	70.01	78.69	8.87
Glucosa D mg%	73.4	64.43	8.02
II 1 µg/kg (n-36)			
Volumen ml ³	23.52	69.48	7.9
Proteínas/l	0.58	0.056	0.23
Na mEq/l	76.28	335.98	10.32
K mEq/l	10.29	28.57	5.34
HCO ₃ mEq/l	16.05	12.93	3.52
Glucosa A mg%	76.27	140.71	10.22
Glucosa D mg%	102.9	335.56	18.31
III 5 µg/kg (n-33)			
Volumen ml ³	23.96	107.7	10.37
Proteínas/l	0.52	0.036	0.19
Na mEq/l	63.88	149.07	12.2
K mEq/l	8.26	17.97	4.23
HCO ₃ mEq/l	13.7	6.2	2.99
Glucosa A mg%	78.23	180.63	11.07
Glucosa D mg%	109.78	351.29	18.74

mente, la diferencia del estudio basal (I) con los grupos II y III fue significativa (P < 0.01), pero los resultados de los grupos II y III fueron similares, sin diferencia estadísticamente significativa (P > 0.05), lo que puede apreciarse con claridad en la **figura 2**.

En relación a los electrolitos, como puede verse en el **cuadro I**, se observó disminución en la pérdida de electrolitos después de aplicar las diferentes dosis del análogo, la disminución de la pérdida del sodio fue más importante. Como ocurrió con el volumen y las proteínas, la diferencia entre el grupo I con los grupos II y III fue estadísticamente significativa (P < 0.05), mientras que la diferencia entre los grupos II y III no fue significativa (P > 0.05), como se observa en la **figura 3**.

En el grupo I, basal, se tomaron dos muestras de sangre con un intervalo de 30 minutos, (A, A), como era de esperarse los resultados de la glucemia en estas

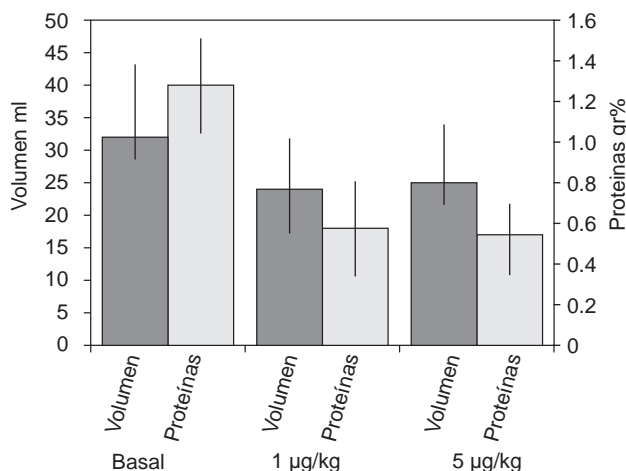


Fig. 2. Pérdida del líquido intestinal (ml) y pérdida de proteínas (g%) en condiciones basales, después de aplicar 1 µg y 5 µg del análogo por kg de peso.

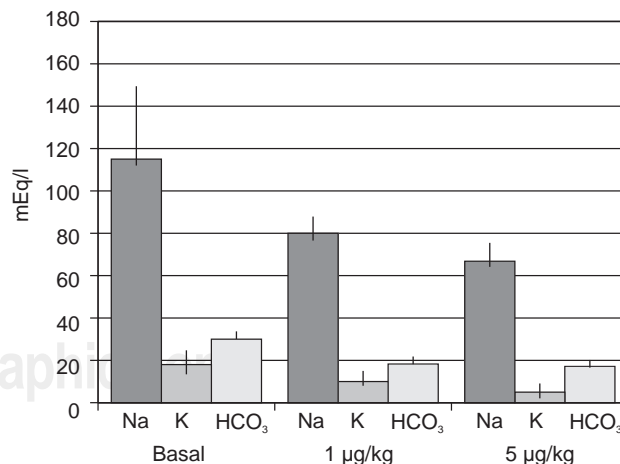


Fig. 3. Pérdida de electrolitos, sodio, potasio y bicarbonato (mEq/L), en condiciones basales, después de aplicar 1 µg y 5 µg del análogo por kg de peso.

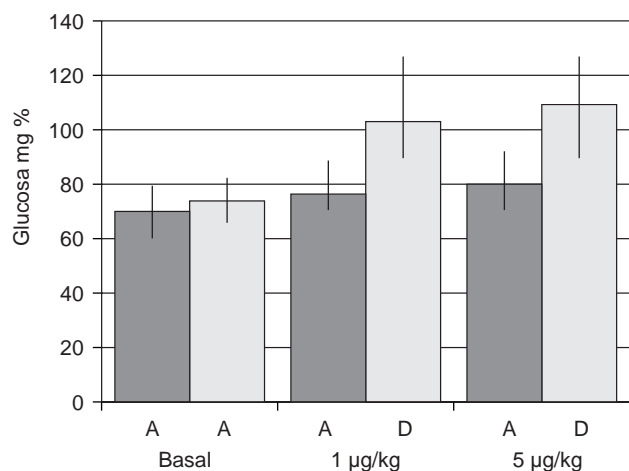


Fig. 4. Glucemia ($\mu\text{g}\%$) antes (A) y después (D) de aplicar $1\mu\text{g}$ o $5\mu\text{g}$ del análogo por kg de peso.

dos muestras en condiciones basales fueron similares, 70.01 ± 8.87 y 73.42 ± 8.02 mg%. En los grupos II y III la glicemia antes de aplicar el análogo (A) fue de 76.27 ± 10.22 y 78.23 ± 11.07 mg%, aumentó después de aplicar 1 y $5\mu\text{g}/\text{kg}$ del análogo (D) a 102.90 ± 18.31 y 109 ± 18.74 mg% respectivamente. La diferencia del grupo I con los grupos II y III fue significativa ($P < 0.05$), no así entre los grupos II y III ($P > 0.05$). Lo anterior se ilustra en la figura 4.

Discusión

Es indudable que los avances en el conocimiento de las hormonas y sus análogos modificará en el futuro la orientación para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, la limitación en el uso clínico de las hormonas naturales por su corto lapso de acción y los efectos colaterales indeseables, se ha superado con la obtención de análogos con efecto más potente y prolongado, los que actúan sobre receptores específicos,¹² con lo que se consigue eliminar los efectos colaterales indeseables, al mismo tiempo que se incrementan los buscados sobre determinados órganos, a través del estímulo, inhibición o bloqueo de otras hormonas, neurotransmisores o fármacos.^{20,21}

En varios trabajos se informa el efecto benéfico de los análogos de la somatostatina en diferentes padecimientos gastrointestinales,^{22,23} como la pancreatitis aguda, diarrea de diversa etiología y fístulas enterocutáneas, la dosis utilizada ha sido variable, casi siempre se ha establecido de acuerdo con la respuesta clínica, sin que se hayan realizado estudios previos en el laboratorio que fundamenten la dosis elegida.

En nuestro trabajo se comparó el efecto de las dosis extremas del análogo de la somatostatina SMS 201 995 aconsejadas en la literatura ($1\mu\text{g}/\text{kg}$ y $5\mu\text{g}/\text{kg}$), con ambas dosis se observó franca disminución del volumen del líquido colectado del asa intestinal aislada, sin que se obtuviera mayor efecto con una dosis cinco veces mayor. Lo mismo podemos decir en relación a la

pérdida de proteínas, la cual disminuyó más del 50% con ambas dosis, sin diferencia significativa entre ellas; aunque la disminución en la pérdida de electrolitos fue menor, tampoco hubo diferencia ostensible de acuerdo con las dosis utilizadas. La disminución del líquido colectado y de su contenido por baja de la secreción e incremento de la absorción, con resultados similares con ambas dosis, se puede explicar por la ocupación completa de los receptores con la dosis más baja,²⁴ con disminución del AMP C, disminución del flujo de calcio y de la participación de los canales de potasio.²⁰

La glucosa en sangre aumentó alrededor del 25% con las dos dosis del análogo utilizadas, con la dosis más baja no se evitó el efecto hiperglucemiante, por la posible ocupación e inhibición de los receptores del glucagón (SSTR 1 y 2) y de la insulina (SSTR 5), con predominio del efecto de la disminución de la insulina y el consiguiente aumento de la glucosa en sangre, en lo anterior participan tanto los canales de calcio, como los canales de potasio.^{25,26}

Con la síntesis de nuevos análogos de la somatostatina: octeótrido, lanreótrido, vanpreótrido, con el mejor conocimiento de sus receptores (SSTR 1 a SSTR 5), de su interacción potenciando, inhibiendo o modulando otros receptores, como el D 2 de la dopamina o el de los opiáceos;^{27,28} con la comprensión de sus mecanismos de acción, se amplían cada vez más sus indicaciones clínicas, no sólo en los padecimientos gastrointestinales, sino también para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias. El lanreótrido marcado con I_{131} permite localizar metástasis de tumores pancreáticos de células APUD, logrando obtener centellografías de gran utilidad;²⁹ el tratamiento de tumores del tracto digestivo o de tumores de células APUD, el uso de dosis altas de los análogos o de análogos unidos a un radioisótopo, es una prometedora línea de investigación.^{30,31}

La utilidad de los análogos de la somatostatina en el diagnóstico y el tratamiento de los padecimientos del aparato digestivo se ha demostrado e informado en varios estudios,^{14,15,22,23,32} su indicación es principalmente en padecimientos agudos: diarrea secretora, fístulas enterocutáneas, pancreatitis aguda, entre otras; existen opiniones contradictorias en cuanto a su aplicación para prevenir la aparición de fístulas pancreáticas en pacientes en los que se realiza una pancreatoduodenectomía.³² Su aplicación crónica sólo se justifica para tratar tumores, cuyo crecimiento puede explicarse al disminuir la producción o al inhibirse el factor de crecimiento tumoral similar a la insulina (IGF 1); su administración prolongada en padecimientos inflamatorios crónicos del intestino puede ser perjudicial, al dar lugar a esteatorrea y agravar la diarrea, con deterioro de las condiciones generales del enfermo.³³

Conclusión

El análogo de la somatostatina SMS 201 995 redujo la pérdida intestinal de agua, proteínas y electrolitos, con aumento de la glucemia. Sin diferencia cuando se usa 1 ó $5\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía subcutánea, por lo que es suficiente el uso de la dosis más baja.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración del personal del Departamento de Cirugía y del Bioterio de la Facultad de Medicina de la UAQ, del Laboratorio del Hospital Internacional (Actualmente Hospital Angeles de Querétaro) y del Laboratorio Sandoz de México, el cual proporcionó el análogo de la somatostatina SMS 201 995 para la realización del estudio.

Referencias

- Krulich L, Dhariwall AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary *in vitro*. *Endocrinology* 1968; 83: 783-90.
- Hellman B, Lernmark A. Inhibition of the *in vitro* secretion of insulin by an extract of pancreatic alfa-cells. *Endocrinology* 1969; 84: 1484-8.
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77-9.
- Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-501.
- Gutiérrez-Samperio C, Gómez Gómez J, Montes Hernández JM, González Yáñez JM, Arias Frausto JC. Efecto del análogo de la somatostatina (SMS 201 995) sobre la circulación esplácnica. *Cir Ciruj* 1996; 64: 157-61.
- Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with Willebrand's disease. *Br J Haematol* 2000; 108: 524-7.
- Unger RH. Somatostatin. *N Engl J Med* 1977; 296: 998-1000.
- Veber DF, Holly FW, Nutt RF, Bergstrand SJ, Brady SF, Hirschmann R et al. Highly active cyclic and bicyclic somatostatin analogues of reduced ring size. *Nature* 1979; 280: 512-4.
- Camilleri M. Effects of somatostatin analogues in human gastrointestinal motility. *Digestion* 1996; 57(Suppl 1): 90-2.
- Visser-Wissellaar HA, Hofland LJ, van Uffelen CJ, van Koetsveld PM, Lamberts SW. Somatostatin receptors manipulation. *Digestion* 1996; 57(Suppl 1): 7-10.
- Raynor K, Coy DC, Reisine T. Analogues of somatostatin bind selectively to brain somatostatin receptor subtypes. *J Neurochem* 1992; 59: 1241-50.
- Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest* 1994; 93: 1321-5.
- Wyrnnick D, Bloom SR. Clinical review 23: The use of long-acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1-3.
- Miranda-Ruiz R, Zárate Treviño A. Utilidad terapéutica de somatostatina sintética de acción prolongada en enfermedades gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Mex* 1991; 56: 1.
- Castañón González JA, Miranda Ruiz R, Arias E, Fuentes Pintado E, Zárate A. El análogo de la somatostatina SMS (201 995) como tratamiento adyuvante en pacientes con fístulas externas del aparato digestivo. *Gac Med Mex* 1992; 128: 285-8.
- Guide for the care and use of laboratory animals. US Department Health and Human Sciences. Public Health Service. National Institutes of Health, 1985.
- Marckowits J. *Cirugía experimental y fisiología quirúrgica*. 2ª ed. México: Interamericana; 1967. p187.
- Gutiérrez Samperio C. El modelo experimental en cirugía. Perspectiva histórica. *Cir Gen* 2000; 22: 272-8.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística médica*. México: El Manual Moderno; 1993. p. 119.
- Smith PA, Sellers LA, Humphrey PP. Somatostatin activates two types of inwardly rectifying K⁺ channels in MIN -6 cells. *J Physiol* 2001; 532(p +1): 127-42.
- Janecka A, Zubrzycka M, Janecki T. Somatostatin analogs. *J Pept Res* 2001; 58: 91-107.
- Gjourp 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.
- Juárez Corona D, Butron López FG, Senties Carvajal S, Flores Gómez S, Nangullasmu Avendaño A, Hernández Cardona FJ. Efectividad terapéutica del octreotide (análogo de la somatostatina) en pacientes con problemas quirúrgicos gastrointestinales. *Cir Gen* 2000; 22: 221-5.
- Guiró FF, Bertolini G, Salas JV. Improvement in the intestinal processes of hydroelectrolytic absorption and secretion in abdominal pathologies of surgical interest treatment with SMS 201-995: experimental protocol. *Surg Today* 1999; 29: 419-30.
- Strowski MZ, Parmar RM, Blake AD, Shaeffer JM. Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an *in vitro* study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice. *Endocrinology* 2000; 141: 111-7.
- Straub SG, Cosgrove KE, Ammala C, Shepherd RM, O'Brien RE, Barnes PD, et al. Hyperinsulinism of infancy: the regulated release of insulin by K ATP channel-independent pathways. *Diabetes* 2001; 50: 329-39.
- Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Patel RC, Patel YC. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of heterolo-oligomers with enhanced functional activity. *Science* 2000; 288: 154-7.
- Hatzoglou A, Bakogeorgou E, Papakonstanti E, Stournaras C, Emmanouel DS, Castanas E. Identification and characterization of opioid and somatostatin binding sites in opossum kidney. (OK) cell line and their effect on growth. *J Cell Biochem* 1996; 63: 410-21.
- Poussen HH, de Herder WW, Bonjer HJ, Wauters CC, Krenning EP, Lamberts SW. An unusual case of multiple endocrine neoplasia type 1 and the role of 111 in pentetreotide scintigraphy. *Neth J Med* 1996; 49: 112-5.
- Leners N, Jamar F, Fiasse R, Ferrant A, Pauwels S. Indium-111-pentetreotide uptake in endocrine tumors and lymphoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 916-22.
- Di Leo A, Bajetta E, Ferravi L, Biganzoli L, Mariani L, Carnaghi C et al. A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analog) in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 35-42.
- Moldovan S, Brunicardi FC. Endocrine pancreas: summary of observations generated by surgical fellows. *World J Surg* 2001; 25: 468-73.
- Nakamura T, Kudoh K, Takebe K, Imamura K, Terada A, Kikuchi H et al. Octreotide decreases biliary and pancreatic exocrine function, and induces steatorrhea in healthy subjects. *Intern Med* 1994; 33: 593-6.