

El análogo de somatostatina SMS (201-995) como tratamiento adyuvante en pacientes con fístulas externas del aparato digestivo

JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZALEZ*
ROGELIO MIRANDA RUIZ**
EDMUNDO ARIAS*
EDGAR FUENTES PINTADO*
ARTURO ZARATE**

Se informan los resultados del tratamiento con un potente supresor de la secreción de hormonas gastrointestinales, el análogo de somatostatina de acción prolongada (SMS 201-995) administrado por vía subcutánea cada ocho a 12 horas en seis pacientes con fístulas del aparato gastrointestinal.

Los pacientes tenían una patología intraabdominal grave y requirieron un promedio de 3.5 cirugía durante su estancia hospitalaria. En todos los pacientes tratados con SMS se observó una disminución del gasto de la fístula del 45.2 % que fue significativo ($p < 0.05$) cuando se analizó en forma individual.

En tres pacientes se logró el cierre de la fístula a los siete y diez días de iniciado el tratamiento. Tres pacientes fallecieron después de una estancia prolongada que se caracterizó por múltiples cirugías e ingresos reiterados a la Unidad de Cuidados Intensivos. Estos pacientes tenían uno o más de los factores que se consideran de mal pronóstico para el cierre de una fístula. El análisis en conjunto del gasto de todas las fístulas mostró una tendencia a la disminución. Es necesario realizar un mayor número de estudios que incluyan a más pacientes para demostrar la magnitud de la efectividad del análogo de somatostatina.

CLAVES: Análogo de somatostatina.

SUMMARY

Six patients with gastrointestinal fistulae treated with a potent inhibitor of gastrointestinal hormones, the somatostatin analogue SMS 201-995 are reported.

All patients had severe intrabdominal diseases and underwent a mean of 3.5 surgery procedures during their hospital stay. When the patients were analyzed individually a mean reduction of 42.5 % ($P < 0.05$) of basal fistulae output was observed after treatment.

In three patients the fistulae closed after seven and ten days of treatment with the analogue; the other three patients died after a protracted hospital stay which included multiple admissions to the Intensive Care Unit.

When the output of all fistulae treated where analyzed together it showed a tendency to decrease, but it didn't reach statistical significance.

KEY WORDS: Somatostatin analogue.

Introducción

La somatostatina (SMS) es un tetradecapéptido que tiene una

distribución ubicua en el hombre. A partir de su síntesis y del desarrollo de nuevos análogos con mayor duración y potencia, su aplicación a dosis farmacológicas ha iniciado una nueva

* Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Investigador nacional, Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

era de la terapéutica del aparato digestivo al poder manipular las diferentes secreciones gastrointestinales. Se han sintetizado una gran variedad de análogos de SMS en un esfuerzo por modificar la especificidad de su acción biológica y prolongar su vida media, como es el caso de SMS 202-995 que tiene una vida media de noventa minutos y un efecto más intenso sobre la supresión de hormonas gastrointestinales en comparación con la hormona natural.^{1,3} El propósito de éste escrito es comunicar la experiencia clínica con el análogo de somatostatina SMS (201-995) como coadyuvante en el tratamiento de seis pacientes con fístulas del aparato gastrointestinal en los cuales por las características en relación al volumen del gasto o su contenido se consideran de difícil manejo y mal pronóstico con la terapéutica habitualmente utilizada.

Pacientes y método

En un período de 18 meses, de abril de 1989 a octubre de 1990 se estudiaron de manera prospectiva seis pacientes con fístulas del aparato digestivo, dos de ellos portadores de fístula biliar externa, una de ellas secundaria a pancreatitis grave y otra debida a cirugía de vías biliares y sepsis intraabdominal; dos fístulas de íleon, una secundaria a cáncer de colon y la otra por perforaciones intestinales incidentales durante cirugía en un

"abdomen congelado" en una paciente con insuficiencia renal crónica; una fístula pancreática secundaria a pancreatitis grave y se incluyó además una diarrea por ileostomía en un paciente con sepsis abdominal por fiebre tifoidea (Cuadro I). Todos los pacientes recibieron tratamiento convencional a base de reposición de pérdida de agua y electrolitos por vía intravenosa, nutrición parenteral total o enteral elemental por más de dos semanas, cuidados de la piel y antibioticoterapia individualizada de acuerdo al caso. Los pacientes fueron sometidos a cirugía cuando la situación clínica lo determinó. Todos los pacientes recibieron tratamiento durante su estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos. Por la gravedad de la enfermedad gastrointestinal y por la falta de respuesta al tratamiento convencional se decidió utilizar el análogo de somatostatina como terapéutica adyuvante. Previa medición del gasto basal del gasto de la fístula, se administró el análogo por vía subcutánea a una dosis de 100 microgramos cada ocho a doce horas y se cuantificó el gasto en los siguientes cinco días. Se consideró como falla del tratamiento cuando la fístula permanecía abierta después de dos semanas de tratamiento.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó una prueba de análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos (Prueba de Friedman) y se consideró como significativo un valor de p menor a 0.05.

Cuadro I. Características clínicas de los pacientes tratados con análogo de somatostatina.

Caso	Sexo	Edad	Sitio	Patología abdominal	Tipo de cirugía	Días de tratamiento *	Cierre/día	Gasto ml/día pre/post	Días hospital
1	M	23	Biliar externa	Pancreatitis grave	Debridación pancreática y peripancreática temprana	18	No	738/468	90
2	M	67	Biliar externa	Diverticulitis perforada de colon. Sepsis abdominal. Coleocolitis	Hemicolectomía derecha. Drenaje abscesos abdominales. Exploración vías biliares	13	Si/7	502/277	40
3	M	44	Diarrhea ileostomía	Fiebre tifoidea perforaciones de íleon	Resecciones intestinales (4) drenaje abscesos	10	—	1900/627	82
4	M	49	Íleon	Cáncer de colon sepsis abdominal	Colectomía, ileoprocto-anastomosis	30	No	1680/870	100
5	F	40	Íleon	Abdomen "congelado", oclusión intestinal	Libración de adherencias cierre primario de perforaciones incidentales (3)	13+	Si/10	640/255	28
6	M	49	Pancreática	Pancreatitis grave	Debridación pancreática y peripancreática tardía (3er. semana)	10	Si/10	151/81	39

* SMS (201-995) 100 microgramos subcutáneos cada 8 h.

+ SMS (201-995) 100 microgramos subcutáneos cada 12 h.

Resultados

El promedio de edad de los pacientes fue de 43.5 años, con límites de 23 a 67, cinco hombres y una mujer. Los pacientes tenían enfermedad intradominal grave y requirieron un promedio de 3.5 cirugías durante su internamiento. No fue posible lograr el cierre de las fistulas por medios quirúrgicos y apoyo nutricional prolongado en cuatro pacientes, lo cual determinó una estancia hospitalaria prolongada (pacientes 1, 2, 4 y 5 Cuadro I). Al administrar el análogo como tratamiento coadyuvante en estos pacientes, se logró el cierre completo de tres fistulas (pacientes 2, 5 y 6 Cuadro I) a los siete y diez días de iniciado el tratamiento; se observó una disminución importante del gasto en los pacientes 1 y 4 pero no se logró cerrar la fistula en estos pacientes después de 18 y 30 días de tratamiento respectivamente, éstos fallecieron aún con gasto alto por las fistulas (> 500 ml/día).

El paciente número seis cursó con una pancreatitis necrótica severa y se le maneja quirúrgicamente mediante una debridación pancreática tardía. En el período postoperatorio se presentó una fistula pancreática externa que cerró después de diez días de tratamiento con análogo de somatostatina.

En promedio la disminución del gasto de las fistulas durante la administración del análogo fue del 42.5 %.

El análisis global de los pacientes demostró que existe una disminución del gasto pero no se encontró una diferencia estadística significativa (Figura 1).

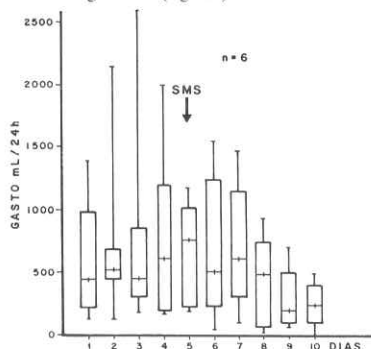


Fig. 1. Se describe el gasto de la fistula en 24 horas de los seis pacientes con fistula durante el período de observación y cuando se aplicó el análogo de SMS. Se muestra la mediana, la desviación intercuartílica y los valores máximos y mínimos del gasto de la fistula.

Discusión

Con el tratamiento convencional de las fistulas gastrointestinales que consiste en un adecuado apoyo nutricional, reposo del aparato digestivo y manejo de las infecciones se ha conseguido una disminución del gasto de las mismas y su cierre espontáneo en la mayoría de los casos en los cuales se ha descartado una obstrucción distal a las fistulas.⁴ Sin embargo, existen algunos pacientes en los que estas medidas fracasan y esto se ha atribuido a uno o más de los siguientes factores: 1) sepsis severa, 2) pobre cicatrización secundaria a desnutrición, 3) eversión de los bordes de la fistula y 4) un gasto persistentemente alto (mayor a 500 ml/día). Cuando alguno de estos factores está presente se considera que la fistula es de difícil manejo y mal pronóstico.² Con la implementación de nuevas y mejores técnicas quirúrgicas, el uso temprano y adecuado de un apoyo nutricional especializado y mejores antibióticos es más factible la modificación de los primeros tres factores. Recientemente, gracias a la manipulación hormonal terapéutica de las secreciones gastrointestinales, es posible disminuir el gasto de las fistulas cuando el tratamiento convencional ha fallado.^{2,3} En nuestros pacientes tratados con el análogo de somatostatina se observó una disminución del gasto de la fistula que fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$) cuando se analizó en forma individual. Tres de los pacientes fallecieron después de una estancia hospitalaria prolongada que se caracterizó por múltiples cirugías y varios ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos. Estos pacientes presentaban uno o más de los factores que se consideran desfavorables para el cierre de las fistulas, como son cáncer de colon, sepsis intradominal y un gasto elevado de la fistula. Este último factor se asocia a una mortalidad elevada debido a que el gasto elevado condiciona desnutrición aguda, desequilibrio electrolítico e inestabilidad hemodinámica. En los pacientes 2, 5 y 6 que tenían una estancia hospitalaria de 40, 28 y 39 días respectivamente, se obtuvo el cierre espontáneo de las fistulas entre 10 y 13 días después del inicio del tratamiento con el análogo de somatostatina (Cuadro I).

Cuando se analizó en conjunto el gasto de todas las fistulas se observó una tendencia evidente a la disminución del gasto; sin embargo no fue significativa la diferencia (Figura 1). En este trabajo se puede concluir que las fistulas tienen una mortalidad elevada cuando se asocian con un gasto persistentemente alto, independientemente de la reducción porcentual del mismo con el tratamiento hormonal y de la presencia de otros factores de mal pronóstico para el cierre de las fistulas. Asimismo, se encontró que el análogo de somatostatina reduce el gasto en las fistulas, sin embargo, consideramos que es necesario realizar más estudios que incluyan un mayor número de pacientes con asignación de

tratamiento aleatorio para demostrar la magnitud de la efectividad que produce el análogo de somatostatina en las fistulas del aparato gastrointestinal.

Agradecimientos

El trabajo fue parcialmente financiado por un donativo de CONACYT (P219CCOL880122); asimismo se hace un reconocimiento a Sandoz de México por haber proporcionado gratuitamente la somatostatina utilizada en su realización.

Referencias

1. Bayer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher T, Pless J. SMS 201-995: A very potent

and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31: 1133-1140.

2. Nubiola-calogne P, Sancho J, Segura N, Badia JM, Gil MS, Sitges-Serra A. Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995) a somatostatin analogue on small bowel fistula output. *Lancet* 1987; 2: 672-674.
3. Miranda Ruiz R, Castañon Gonzalez JA, Pérez Aldana C, Arias E, Díaz de León M, Zárate A. Efecto de un análogo sintético de somatostatina de acción prolongada (SMS 201-995) sobre el gasto biliar en un paciente con fistula externa de las vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex* 1990; 55: 67-69.
4. Mulvihill S, Pappas TS, Passoro E, Dehas HT. The use of somatostatin and its analogues in the treatment of surgical disorders. *Surgery* 1986; 100: 467-475.

