

11210

9
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico La Raza**

**ANALOGO DE SOMATOSTATINA (SMS 201-995), EN EL
TRATAMIENTO DE FISTULAS ENTEROCUTANEAS
EN PEDIATRIA.**

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de
CIRUJANO PEDIATRA
p r e s e n t a
DR. EDGAR HUERTA MURRIETA



IMSS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Asesor de Tesis:
DR. JOSE VELAZQUEZ ORTEGA

Profesor Titular:
DR. HECTOR HUGO RODRIGUEZ MENDOZA

México, D. F.

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

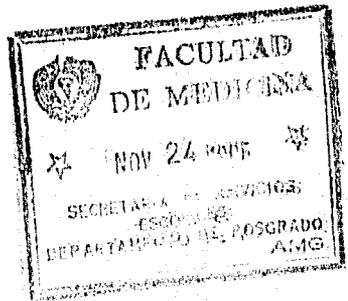
[Handwritten signature]

POSTAL GENERAL
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

DIVISION DE FORMACION
E INVESTIGACION

[Handwritten signature]
S. Abente

[Handwritten signature]
V. Lopez



- DEDICATORIA -

A MIS PADRES:

Sr. Carlos Huerta Rosales.

Sra. Sara Murrieta Melchor.

A quienes debo todo lo que tengo.

A MIS HERMANOS:

Noel, Miguel, Elvia, Elma y Lourdes.

Por el apoyo incondicional durante mi formación profesional.

A MI ESPOSA:

T E R E S A

Por su admirable constancia, amor y perseverancia.

A MIS HIJOS:

David, Laura y Ana Rosa.

A quienes amo entrañablemente.

A LA DRA. ROSARIO VELAZCO LAVIN

Por su gran apoyo en la realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL:

A UN VERDADERO AMIGO; DR. JOSE VELAZQUEZ ORTEGA.

Por sus ejemplos de sencillez, honestidad y rectitud frente a la vida.

Por su constancia e incondicional ayuda en la elaboración de mi tesis de postgrado.

**Al Dr. Luis Galindo Mendoza
Por su Amistad Sincera y Colaboración
En Este Proyecto de Investigación.**

**A TODOS LOS NIÑOS DEL SERVICIO DE
CIRUGIA PEDIATRICA DEL C. M. R.**

**A Mis Profesores y Demás Personas Que De
Una Forma u Otra Contribuyeron a mi
Formación Profesional.**

INDICE

| | PAGINA. |
|-----------------------------|---------|
| Introducción | 2 |
| Objetivo | 3 |
| Antecedentes Científicos | 4 |
| Planteamiento del Problema | 7 |
| Hipótesis | 8 |
| Diseño Experimental | 9 |
| Identificación de Variables | 10 |
| Material y Métodos | 11 |
| Recursos y Factibilidad | 17 |
| Análisis Estadístico | 18 |
| Consideraciones Éticas | 19 |
| Resultados | 23 |
| Discusión | 38 |
| Conclusiones | 41 |
| Bibliografía | 42 |

INTRODUCCION

Las fístulas enterocutáneas del intestino delgado, son un problema frecuente asociado a la cirugía abdominal, a menudo, ocasionan desequilibrio hidroelectrolítico, desnutrición, sepsis y son causa de hospitalización prolongada. Desde el advenimiento de la nutrición parenteral y dietas elementales, estas han constituido el manejo tradicional de las mismas sin poder modificar el curso natural del padecimiento.

El análogo de somatostatina (SMS 201-995), es un octapéptido de origen sintético cuya acción en el tubo digestivo es inhibir la secreción gastrointestinal, así como biliar y pancreática, también relaja el músculo intestinal, dando como resultado una disminución importante en el gasto de la fístula. Manteniendo en reposo el tubo digestivo permite la acumulación de líquido en la luz del intestino, favoreciendo una mejor absorción de agua y electrolitos. Todo lo anterior determina el cierre temprano de las fístulas.

OBJETIVO

Comparar el tiempo que tardan en cerrar las fístulas enterocutáneas del intestino delgado manejadas con tratamiento habitual más un análogo de la somatostatina y las tratadas únicamente con manejo habitual.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las fístulas enterocutáneas se definen como el paso o comunicación anómala entre un segmento del intestino y la superficie del cuerpo en sus porciones abdominales. (1).

Se clasifican en fístulas de bajo y alto gasto, el límite que aceptan la mayoría de los autores es de un ml. por kilogramo por hora.

Por su morfología y ubicación se clasifican en internas y externas, las segundas conocidas como enterocutáneas son el resultado de penetración a través de la pared intestinal, por inflamación, lesiones quirúrgicas, traumáticas o neoplásicas. La mayor parte se deben a intervenciones quirúrgicas, dehiscencia de una anastomosis o necrosis de un segmento del intestino.

Las principales complicaciones de las fístulas enterocutáneas son: pérdida de líquidos y electrolitos, sepsis y desnutrición. (2).

Dentro de la patología pediátrica, las fístulas enterocutáneas son un reto tanto para el clínico como para el cirujano pediatra. El factor primordial en el tratamiento de fístulas enterocutáneas del intestino delgado, es disminuir su gasto, de manera que el manejo se centra en mantener en reposo el tubo digestivo mediante el ayuno, alimentando al paciente con nutrición parenteral total (NPT).

Es muy frecuente que el gasto elevado de la fístula impida su cierre, y la estancia hospitalaria del paciente se prolongue aumentando los gastos tanto para la institución como para el paciente o familiares, además de exponerlo a las complicaciones inherentes a una hospitalización prolongada.

En el devenir histórico terapéutico, se han empleado diversos esquemas para la solución de este problema, ya sea como el manejo conservador (3), y en la actualidad algunos formatos como el propuesto por Sheldon (4), en el que se inclu

ye la NPT, con lo cual se logra un porcentaje variable de cierres espontáneos de éstas fístulas. Por otra parte, combinando diferentes soportes nutricionales y el empleo de fármacos como la somatostatina o un análogo de la misma (SMS 201-995), se ha logrado disminuir considerablemente el tiempo en que cierran estas fístulas, tales investigaciones se han realizado principalmente en adultos y en niños existen muy pocos reportes al respecto. (5,6).

A nivel internacional, recientemente se ha publicado el uso de un análogo de la somatostatina, en un niño prematuro con peso de 1080 gramos con enterocolitis necrosante que desarrolló fístula enterocutánea manejada con tratamiento conservador sin respuesta al mismo. En este paciente se administró somatostatina en infusión continua por vía intravenosa a dosis de 3 microgramos/kilogramos/hora con excelentes resultados, la fístula cerró en promedio a los 4 días de haber iniciado la somatostatina (7,8). Estas investigaciones y el reporte previo de Hild en 1982, en pacientes con trauma pancreático (9), son los únicos indicios científicos del empleo de somatostatina o su análogo en pacientes pediátricos.

La somatostatina es un tetradecapéptido de origen natural descubierto por Brazeau en 1973 (9,10). Schally y Cols establecen la secuencia de aminoácidos (11). Puede sintetizarse en forma clínica o lineal, obteniendo productos conocidos como análogos con propiedades biológicas y farmacocinéticas de mayor beneficio terapéutico. (12).

La somatostatina hace su aparición en la clínica para ser usada en diversas patologías en 1975. Se encuentra ampliamente distribuida en el organismo fundamentalmente a nivel del sistema nervioso central, páncreas y tracto gastrointestinal en donde su concentración es inversamente proporcional a la altura del tubo digestivo. (13,14). A éste péptido se le considera que posee como mecanismo de acción, cualidades de hormona, neurotransmisor y de sustancia parácrina, con potente acción local, sin embargo, aún continúa sin di-

lucidarse básicamente su acción a nivel celular, posiblemente este mediada según algunos autores, por el AMPc, o por bloqueo de los canales de calcio y potasio. (15,16).

Las acciones fisiológicas conocidas de la somatostatina son fundamentalmente de carácter inhibitorio, y a nivel del tubo digestivo se mencionan las siguientes: Inhibe la secreción gástrica, la liberación de gastrina, de otras hormonas gastrointestinales, la secreción epitelial intestinal, la secreción biliar, la motilidad del estómago, la motilidad del intestino delgado, la motilidad de la vesícula biliar. Solamente a nivel del estómago, la somatostatina produce estimulación de la secreción gástrica de moco. (17,-22).

Existe concenso general a nivel de la bibliografía internacional que los efectos indeseables de la somatostatina son raros y de poca repercusión, no obstante se reporta: íleo, náuseas, vómitos e hiperglicemia, debido a la acción anti-inhibitoria gastrointestinal y a la inhibición de la insulina respectivamente. (23,24).

Se está acumulando experiencia clínica en el servicio de endocrinología pediátrica del HG CMR. Sobre el empleo del análogo en entidades patológicas como la nesidioblastosis, usando éste fármaco hasta por seis meses, sin evidencia de alteración en el crecimiento de los pacientes ni en la cuantificación hormonal periódica que se les realiza.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Cirugía Pediátrica del Centro Médico La Raza se reporta como antecedente estadístico histórico una frecuencia de 13 casos por año de pacientes con fístulas enterocutáneas, los cuales son tratados tradicionalmente con manejo conservador a base de dieta elemental, NPT, con lo que se obtiene el cierre del 60 por ciento en un lapso promedio de 60 días.

Conociendo esta situación y dado el beneficio reportado en la literatura extranjera, del empleo de la somatostatina en pacientes con fístulas enterocutáneas, es de sumo interés en nuestro servicio su empleo en pacientes pediátricos, con el fin de incidir y abatir primeramente el tiempo de cierre de la fístula, la estancia hospitalaria y consecuentemente con lo anterior minimizar el costo del tratamiento para cada paciente y secundariamente impedir la mayor oportunidad de exposición del niño a infecciones intrahospitalarias.

HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA.

El tiempo en que cierran las fístulas enterocutáneas manejadas con tratamiento habitual y un análogo de la somatostatina (SMS 201-995), es menor que las tratadas únicamente con manejo habitual.

HIPOTESIS NULA.

El tiempo en que cierran las fístulas enterocutáneas manejadas con tratamiento habitual y el análogo de la somatostatina (SMS 201-995), es igual al tiempo en que cierran las tratadas únicamente con manejo habitual.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudio experimental comparativo, univariable, bicondicional, prospectivo, longitudinal, de tipo farmacológico en fase 3.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE.

Tratamiento de las fístulas enterocutáneas del intestino delgado en dos niveles.

- a).- **Tratamiento habitual con ayuno y soporte nutricional a base de NPT de acuerdo a las necesidades de cada paciente y al uso rutinario del servicio.**

- b).- **Tratamiento habitual más el análogo de la somatostatina (SMS 201-995) a dosis de 80 microgramos por m².sc. cada 8 horas, por vía subcutánea, por los días que tarde en cerrar la fístula, más tres días posteriores.**

VARIABLE DEPENDIENTE.

Tiempo en que cierran las fístulas y que se valorará por el cese del gasto de la misma.

Escala de medición de esta variable: Escala Cuantitativa.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO.

El estudio se realizará con todos los pacientes que ingresen al servicio de Cirugía Pediátrica del HG CMR con diagnóstico de fístula enterocutánea y que cumplan los criterios de inclusión, en un período de doce meses, posterior a la aceptación de éste proyecto de investigación .

CRITERIOS DE INCLUSION.

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de fístula enterocutánea del intestino delgado que tengan un gasto de 0.5 a 1.5 ml/kg/hora, independientemente de que sean únicas, múltiples o laterales, de la causa subyacente y de enfermedades concomitantes.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes que durante el estudio presenten absceso en el sitio de la fístula.
- Pacientes que durante el estudio desarrollen eversión de la mucosa intestinal hacia la pared abdominal.
- Pacientes que durante el estudio presenten complicaciones meritorias de -

tratamiento quirúrgico: abscesos residuales interasas, evisceración o dehiscencia completa de anastomosis.

- Pacientes que presenten niveles de glicemia central mayor de 250 miligramos, como complicación secundaria a la administración del análogo de la somatostatina.
- Pacientes que presenten complicaciones secundarias a la administración de NPT que obligue a suspenderla.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes con fístula de colon o que presenten eversión de la mucosa.
- Pacientes con abscesos perifistulosos u obstrucción distal de la fístula.
- Pacientes con fístulas terminales o con gasto fuera de rango establecido.
- Pacientes con neoplasias intraabdominales o que reciben tratamiento con quimioterapia.

METODOLOGIA.

1.- Todos los pacientes que ingresen al HG CMR, con diagnóstico de fístula enterocutánea, serán sometidos a los siguientes procedimientos para corroborar los criterios de inclusión:

1.1- Revisión de expedientes clínicos para obtener los aspectos de interés de acuerdo al formato de concentración de datos anexa a este trabajo.

1.2.- Se corroborará el gasto de la fístula durante un tiempo mínimo de 48 horas, por el personal de nuestro servicio de acuerdo a la forma en que se menciona posteriormente.

1.3.- Se realizará fistulografía, tránsito intestinal o administración de carbón activado de acuerdo al tiempo de evolución de la fístula y en coordinación con el servicio de radiología del HG CMR, para determinar el sitio y morfología de la fístula.

1.4.- Se solicitarán radiografías simple del abdomen en posiciones AP y lateral de pie, así como ultrasonido abdominal para descartar abscesos intra-abdominales o perifistulosos.

2.- Los pacientes que cubran los criterios de inclusión y previo consentimiento de los padres o familiares responsables, se asignarán de acuerdo a una tabla de números aleatorios a dos grupos.

GRUPO CONTROL.

Pacientes con tratamiento habitual el cual consistirá en: ayuno, soporte nutricional a base de NPT la que se administrará de acuerdo a la edad del paciente, requerimientos y rutina del servicio.

GRUPO EXPERIMENTAL.

pacientes que recibirán el tratamiento del grupo control, más el análogo de somatostatina (SMS 201-995), por vía subcutánea a dosis de 60 microgramos

por M2.sc. cada 8 horas, durante el tiempo que tarde en cerrar la fístula más tres días posteriores.

3.- En los pacientes de ambos grupos se solicitarán los siguientes exámenes de rutina para inicio de la NPT, los cuales se realizarán en el laboratorio del HG CMR de acuerdo a las técnicas habituales.

- Biometría hemática completa.
- Química sanguínea.
- Electrolitos séricos.
- Tiempo de coagulación.
- Pruebas de función hepática.
- Proteínas totales.
- Albúmina, globulina y su relación.
- Examen general de orina.
- Calcio, Magnesio y Fósforo.

4.- En los pacientes de ambos grupos y de acuerdo a las normas del servicio se colocará cateter venoso central y se verificará radiológicamente la posición de la punta.

5.- El monitoreo y manejo de la NPT para los pacientes de ambos grupos se llevará de acuerdo a la rutina del servicio.

6.- La cuantificación del gasto de la fístula se medirá cada 8 horas por el personal de enfermería quienes al ingresar el paciente, aplicarán rodete de karg ya alrededor de la piel adyacente al orificio de la fístula, fijando una bolsa colectorá, la cual contendrá una sonda K-732, para aspiración del drenaje intestinal y

de esta forma no retirar la bolsa en cada cambio de turno.

7.- En los pacientes del grupo experimental el análogo de somatostatina se aplicará diariamente a dosis de 60 microgramos / M2.sc. cada 8 horas por vía subcutánea, alternándose ambos brazos en cada aplicación, hasta tres días posteriores al cierre de la fístula para evitar efecto de rebote. Al cuarto día del cierre de la fístula se iniciará vía oral con líquidos claros por 24 horas, continuándose con dieta blanda por un día más y finalmente dieta normal.

8.- En los pacientes del grupo experimental se cuantificarán los niveles séricos de hormona de crecimiento, por medio de la técnica de radioinmunoanálisis, en el servicio de medicina nuclear del HG CMR de la siguiente forma: el día anterior al inicio del análogo de la somatostatina se extraerán 2 centímetros de sangre por punción venosa para muestra basal, inmediatamente después, para estimular la secreción de hormona de crecimiento se administrará clonidina vía oral a 150 mcgr/M2.sc. dosis única, posteriormente se extraerán 2 cms. de sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Todas las muestras se colocarán en tubos sin anticoagulantes y se mantendrán en reposo por 2 horas, para después centrifugarse y separar el plasma de la manera habitual, manteniéndose en congelación a -70 grados centígrados en el servicio de medicina nuclear hasta su procesamiento.

9.- En los pacientes del grupo experimental se cuantificarán niveles séricos de insulina y péptido C por medio de la técnica de radioinmunoanálisis en el servicio de medicina nuclear del HE CMR; para lo cual se extraerán 2 cms. de sangre por punción venosa al inicio y fin del tratamiento con análogo de somatostatina.

10.- Se cuantificará en los pacientes del grupo experimental glucosa semicuantitativa cada 8 horas y en caso de rebasar 250 ml/dl, el paciente será excluido del estudio.

11.- Para ambos grupos el manejo adicional de cada paciente será de acuerdo a la evolución individual y a la rutina de nuestro servicio.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS.

Estan constituidos por el personal de enfermería, médicos de base y residentes del servicio de cirugía pediátrica, además del personal de los servicios de endocrinología pediátrica y radiología del HG CMR así como del personal del servicio de medicina nuclear del HE CMR.

RECURSOS MATERIALES.

Se utilizan los mismos que en cualquier otro paciente que requiere hospitalización, excepto el medicamento que se obtiene por donación de los laboratorios SANDOZ DE MEXICO, S.A. DE C.V.

FACTIBILIDAD.

El estudio se llevará a cabo en un hospital de tercer nivel en el que hay una capacidad considerable de la patología que trataremos, se cuenta con el apoyo de los servicios de endocrinología, radiología y medicina nuclear, y, siendo el medicamento una donación como ya se mencionó, consideramos posible la realización de la presente investigación.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se resumirán por medio de estadísticas descriptivas, utilizando frecuencias, porcentajes, medidas y desviaciones estandard. La comparación del tiempo de cierre de las fístulas, así como de otros parámetros medidos por medio de escalas de intervalos o proporción se realizará por medio de "t" de student para grupos independientes y/o análisis de varianza, de acuerdo al número de comparaciones. En caso de otros parámetros medidos por medio de escalas ordinales o nominales se utilizará estadística no paramétricas del tipo - X².

CONSIDERACIONES ETICAS

Como es un estudio farmacológico en fase 3, se requiere de autorización de los padres o familiares responsables previa explicación de las condiciones del estudio, el cual en sí, no implica riesgos especiales ya que todos los pacientes reciben el tratamiento habitual para fístulas enterocutáneas. Se anexa hoja - de autorización.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"

SERVICIO DE CIRUGIA PEDIATRICA

HOJA DE AUTORIZACION

México Distrito Federal a _____ de _____ de 19 _____.

Por medio de la presente doy (damos) autorización para que el personal Médico quienes tienen a su cargo el caso de mi hijo (a) puedan administrarle el medicamento (análogo SMS) que necesita para su tratamiento, con el entendido que se nos ha explicado ampliamente la finalidad, - así como los posibles riesgos y beneficios del mismo y la necesidad ética y legal de este consentimiento.

Nombre del Paciente.

Nombre y Firma del Padre
o Madre.

Nombre y Firma del Médico
Responsable.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"
SERVICIO DE CIRUGIA PEDIATRICA

FORMATO DE CONCENTRACION DE DATOS

NOMBRE: EDAD: SEXO: SUP.CORP.
Dx. Ing. Fecha Ing. Cama.
Cl.adsc. Procedencia:
A. P. P.-

TIPO DE FISTULA: FECHA INICIO.
Fecha Inicio SMS Fecha Cierre.

BHC

QS EGO

PFH

ELECTROLITOS: Na K Cl Mg Ca P

Gasometría

Rx Abdomen

Rx Tórax

Fistulografía : Carbón Activado.

HC.PRE.TRAT. Basal dosis clonidina. 30 60 90 120 mins.

HC.POSTx. Basal dosis clonidina. 30 60 90 120 mins.

| | | | |
|------------------------------|--------|--------------|---------|
| Insulina y Péptido C. PreTx. | / | PosTx. | / |
| Gasto PreTx (ml/kg/hr). | | Gasto PosTx. | |
| Análogo SMS. dosis. | | | |
| NPT ml/kg/día | C.H.O. | Grasas. | Prot. |
| concentración | | REL: | Cal/NE. |

Dextrostix pretratamiento:

días: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dextrostix Post/tratamiento:

días: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Glucemia Central.

Fecha:

Nivel.

RESULTADOS

Se estudiaron 9 pacientes en total, 4 en el grupo experimental y 4 en el grupo de control. Omitiéndose un paciente que no cumplió los criterios de inclusión. El grupo experimental formado por 3 pacientes del sexo femenino y un masculino; las edades variaron entre 2 meses y tres años con una media de 2.3 años; las patologías que dieron origen a las fístulas enterocutáneas fueron las siguientes. (Tabla 1)

| ANALOGO DE SOMATOSTATINA EN FISTULAS INTESTINALES. | | |
|---|-----------|----|
| GRUPO EXPERIMENTAL | | |
| PATOLOGIA | No. CASOS | % |
| APENDICITIS | 2 | 50 |
| ENF. ISQ. INT. | 1 | 25 |
| ENTEROCOLITIS | 1 | 25 |

TABLA 1

C.M. LA RAZA

Todos los casos anteriores presentaron fístulas enterocutáneas del intestino delgado, laterales y con un gasto entre 0.5 a 1.5 ml/kg/hr. (Foto 1)



Foto 1. Lactante masculino de 4 meses con fístula enterocutánea de íleon.

El grupo control estuvo formado por cuatro pacientes, dos del sexo femenino (50%), y dos del masculino (50%). Las edades con un rango de 9 días a 6 años con una media de 1.6 años; en este grupo las patologías que precedieron a las fístulas fueron: (tabla 2).

**ANALOGO DE SOMATOSTATINA
EN FISTULAS INTESTINALES**

GRUPO CONTROL

| PATOLOGIA | Nº. CASOS | % |
|--------------------|-----------|----|
| APENDICITIS | 1 | 25 |
| ATRESIA INTESTINAL | 1 | 25 |
| ENTEROCOLITIS | 1 | 25 |
| INVAGINACION INT. | 1 | 25 |

TABLA 2

C.M. LA RAZA

Los cuatro pacientes anteriores presentaron el mismo tipo de fístulas con igual rango de drenaje, todas corroboradas con fistulografía o tránsito intestinal. (foto 2).



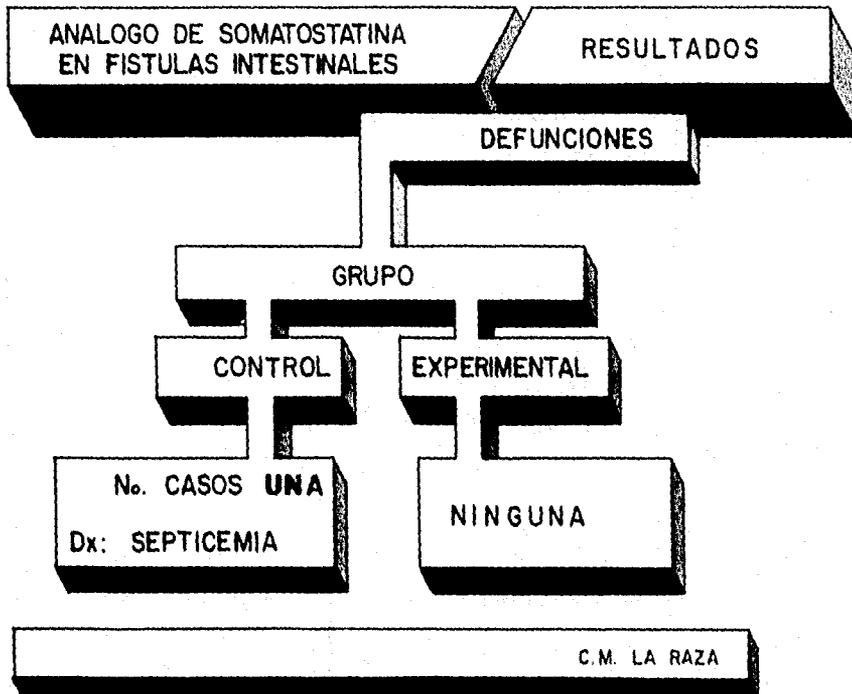
Foto 2. Fistulografía de paciente femenino de 3 meses de edad, haciéndose evidente fístula lateral de íleon.

La pérdida de peso fué evidentemente mayor en el grupo control, con un promedio de 13.5 por ciento de déficit en relación al peso inicial comparado con 6.9 por ciento para el grupo experimental. (tabla 3).

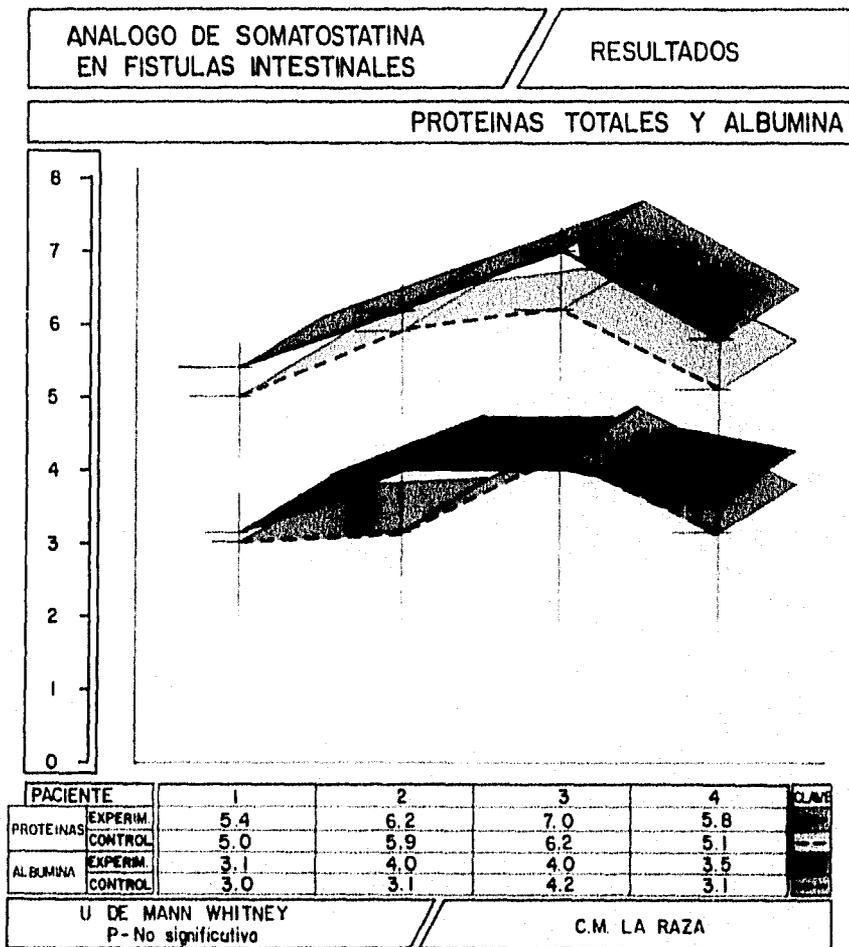
| ANALOGO DE SOMATOSTATINA EN FISTULAS INTESTINALES | | RESULTADOS |
|--|-----------|--------------|
| PERDIDA DE PESO | | |
| PACIENTES No. | GPO. EXP. | GPO. CONTROL |
| 1 | ↓ 12.6 % | ↓ 14.2 % |
| 2 | ↓ 3.4 % | ↓ 18.5 % |
| 3 | ↓ 4.8 % | ↓ 10.4 % |
| 4 | ↑ 5.0 % | ↓ 11.1 % |
| \bar{X} | ↓ 6.9 % | ↓ 13.5 % |

C.M. LA RAZA

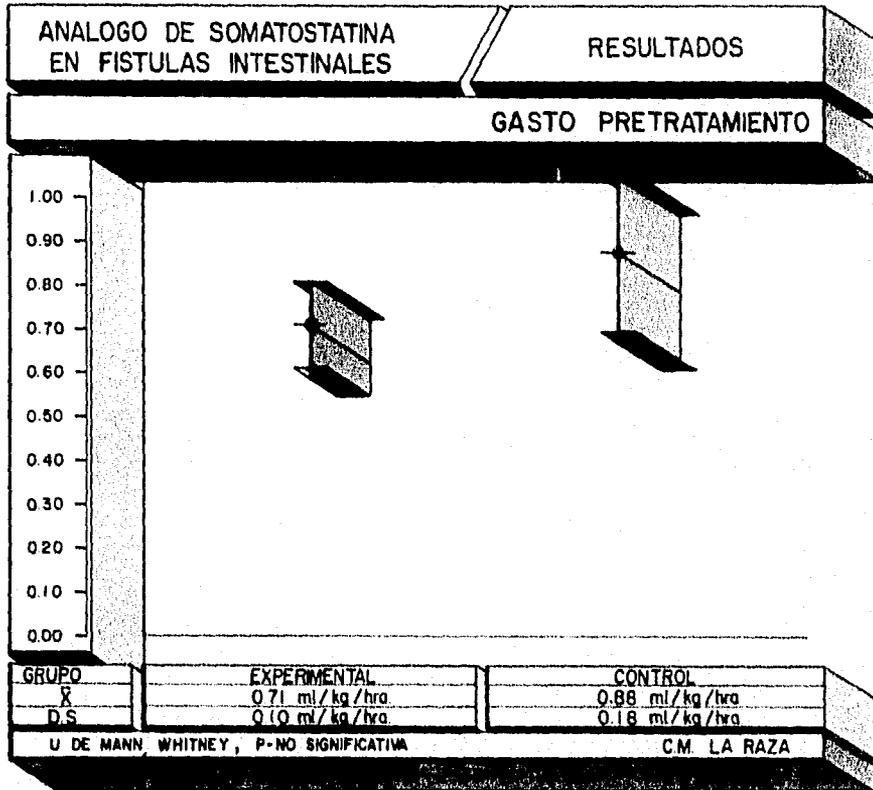
En el grupo control se presentó una defunción que ocurrió tres días después del cierre espontáneo de la fístula y posterior a 42 días de tratamiento convencional, el diagnóstico fué septicemia. (tabla 4).



De la misma forma, el análisis estadístico de las proteínas totales y de la albúmina en ambos grupos no determinó diferencia significativa. (gráfica 1).



Por lo que respecta al gasto de la fístula previo al tratamiento en ambos grupos, encontramos que no hubo diferencia significativa, determinándose por ello que son pares comparables con una media para el grupo experimental de 0.71 ml/kg/hr. con una D.S. de 0.10 ml/kg/hr. En tanto que para el grupo de control la media fué de 0.88 ml/kg/hr., con una D.S. de 0.81 ml/kg/hr. (gráfica 2).



Al examinar la prueba de Walsh para muestras relacionadas, los valores de la cuantificación de insulina y péptido C pre y post tratamiento en el grupo experimental no se encontró diferencia significativa, por lo cual concluimos que el medicamento a la dosis utilizada en nuestro proyecto no inhibe la secreción de tales hormonas. (gráficas 3 y 4).

Gráfica 3

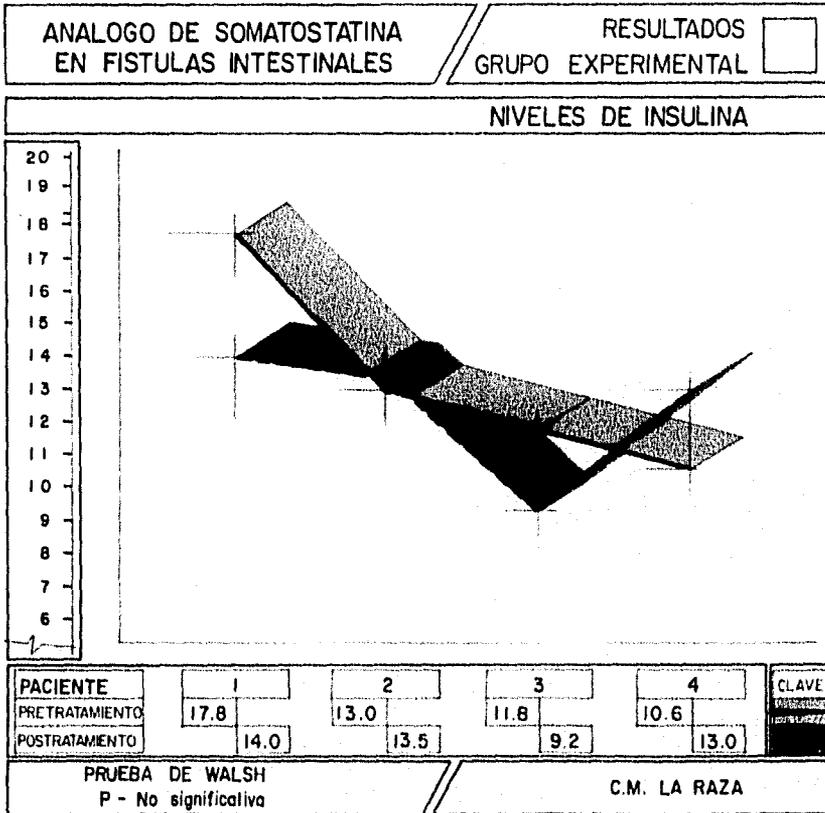
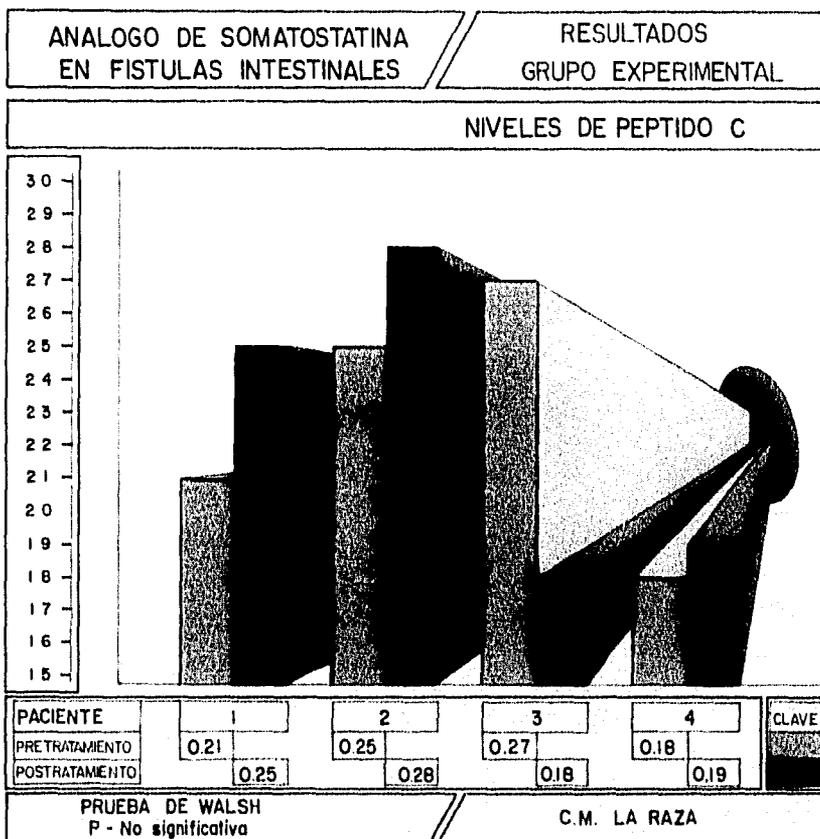
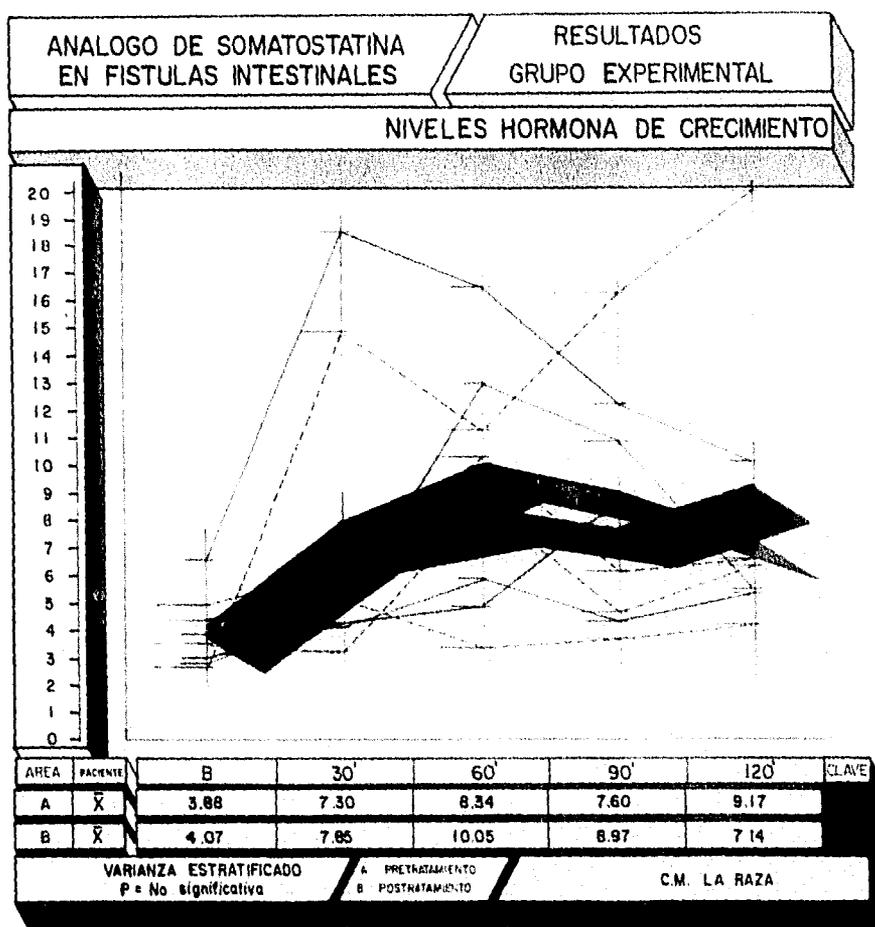


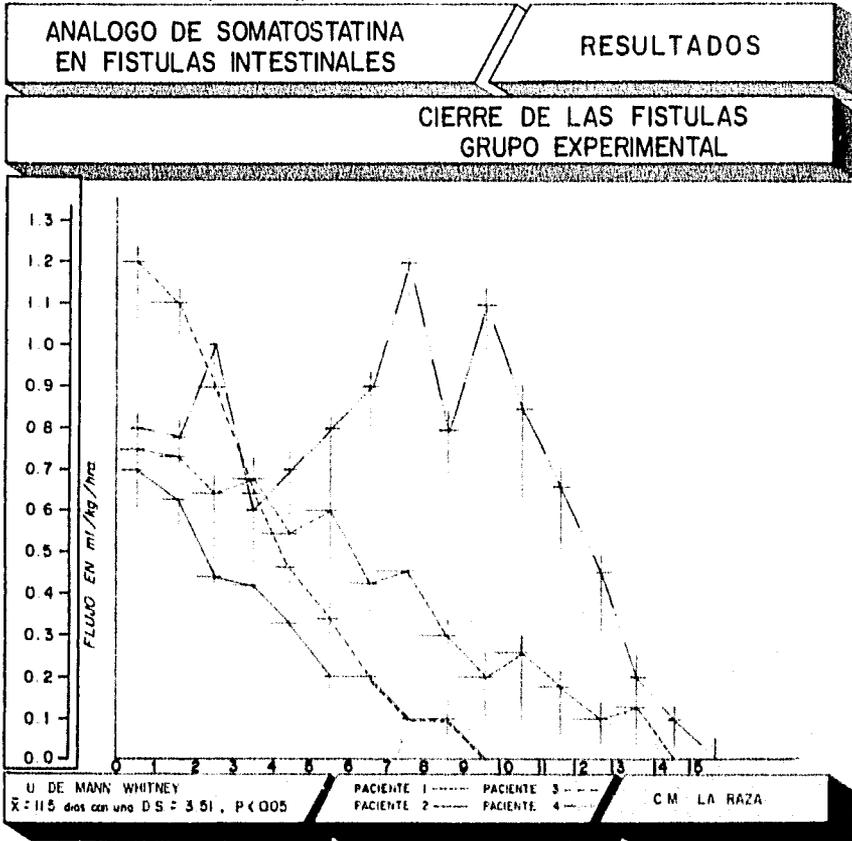
Gráfico 4



Por medio de varianza estratificada se compararon los valores de hormona de crecimiento bajo prueba estimuladora pre y post tratamiento en el grupo experimental, encontrándose una P no significativa entre las áreas A y B, lo cual demuestra que no hubo inhibición de la hormona secundaria a la aplicación del análogo de somatostatina. (gráfica 5).



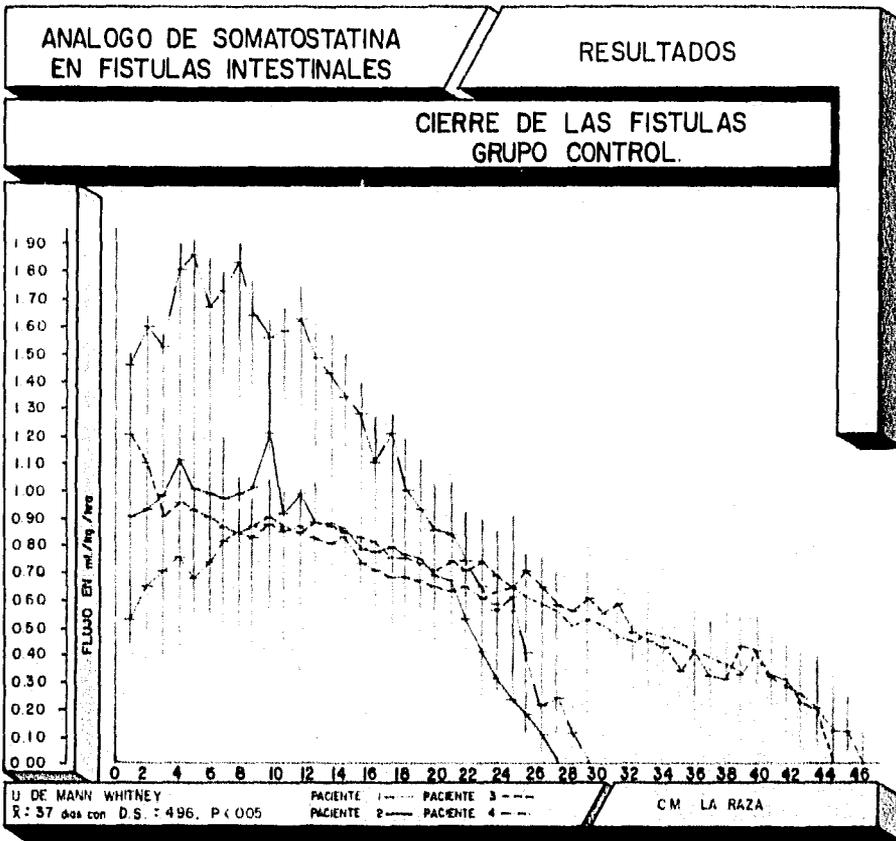
La comparación estadística en relación al número de días que las fístulas tardaron en cerrar, se analiza por medio de pruebas no paramétricas por separado en las gráficas 6 y 7, para ambos grupos. Encontrándose diferencia significativa con una $p < 0.05$. (gráfica 6).



Grupo experimental: media de 11.5 días.

D.S.: 3.51 días.

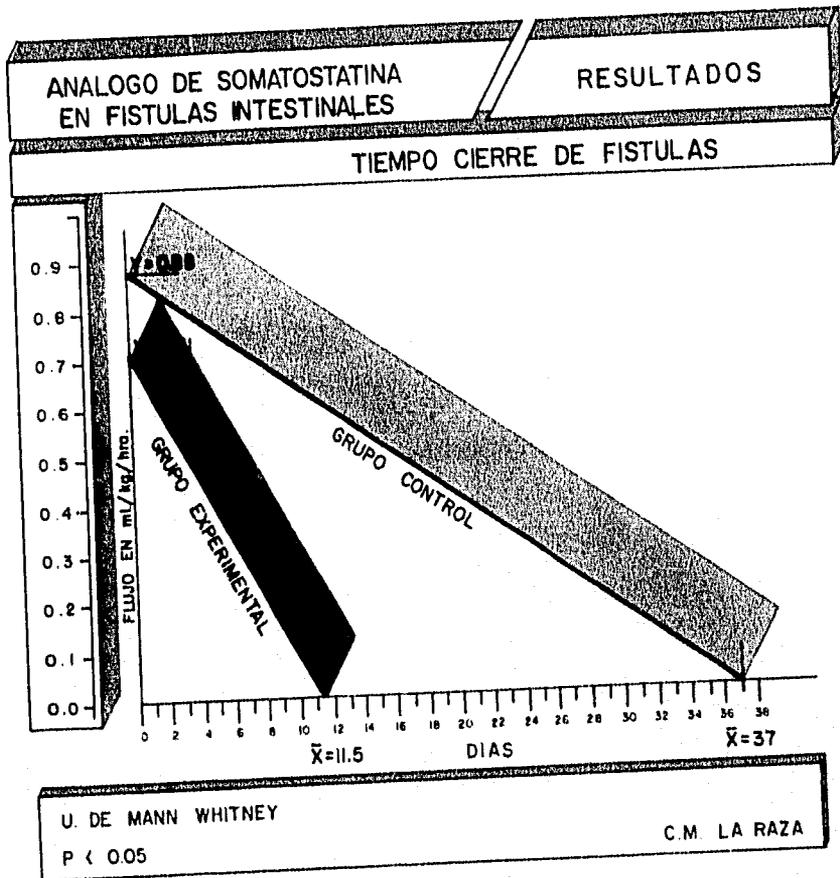
Gráfica 7



Grupo Control : Media de 37 días.

D.S. de 4.96 días.

Cuando contrastamos el tiempo de cierre para ambos grupos, encontramos diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,05$. (gráfica 8).



En todo el universo de trabajo, en ningún caso la glicemia capilar rebasó los 250 mgrs. por ciento y por lo tanto no fué necesario tomar glicemias centrales, ni suspender el tratamiento con el análogo de somatostatina por esta razón. Asimismo, no se presentaron complicaciones secundarias al uso de nutrición parenteral en toda la muestra estudiada.

DISCUSION

Las fístulas enterocutáneas del intestino delgado, continúan siendo un reto tanto para el clínico como para el cirujano pediatra. El objetivo del presente proyecto es claro y directo, tratando de abatir las complicaciones ya mencionadas con antelación, así como las implicadas a una hospitalización prolongada.

En este estudio preliminar para ambos grupos, los factores más relevantes que pueden alterar los resultados son semejantes y susceptibles de análisis estadísticos; tales factores son: edad, estado nutricional, niveles séricos de proteínas, patologías que precedieron a la formación del trayecto fistuloso y número de cirugías previas, sin dejar de mencionar las condiciones locales de la cavidad peritoneal, es decir, la isquemia y la inflamación del intestino.

El tiempo que tardaron en cerrar las fístulas tratadas en forma convencional más el análogo de somatostatina (SMS 201-995) fué significativamente menor en relación a las tratadas solo en forma tradicional, es importante mencionar que el promedio del tiempo de cierre se modificó sustancialmente en base al cuarto paciente, quien tardo 15 días en el cierre total, teniendo como antecedentes y factores agravantes, tres cirugías previas, déficit nutricional de tercer grado y un gasto en límites altos al rango establecido.

Debido a que no existen en la literatura nacional y extranjera reportes de estudios comparativos con el empleo de octreótide en niños con fístulas enterocutáneas decidimos obtener la dosis por extrapolación de la utilizada en forma estandarada en el adulto, correspondiendole al niño 60mcgrs. por M2 de S.C. cada 8 horas por vía subcutánea, durante el tiempo que tardó en cerrar la fístula y no se presentaron efectos colaterales que obligaran a suspender el tratamiento.

La defunción que se presentó en el grupo control ocurrió al tercer día del cierre espontáneo de la fístula, después de 42 días de estancia hospitalaria y manejo convencional, tales factores contribuyeron indudablemente al fallecimiento del paciente por septicemia.

Otro aspecto relevante que comentar, puesto que es un temor para el pediatra y todos los médicos que por primera vez emplean un fármaco en niños del tipo del análogo de la somatostatina (octreótide), es lo relacionado a la cuantificación hormonal, en particular sobre las que tiene influencia directa como la insulina, péptido C y hormona de crecimiento, en cuyas sustancias es conocido su efecto inhibitorio. En esta investigación no se encontró diferencia significativa entre las dos primeras, antes y después del empleo de este fármaco, la cuantificación de la hormona de crecimiento se realizó bajo la prueba estimulatoria con clonidina antes y después del tratamiento con la finalidad de producir una curva de secreción artificial en meseta y no obtener valores falsos de la curva circadiana característica de esta hormona, no encontrando diferencia significativa, lo cual implica que el medicamento no se contraíndica en el tratamiento de pacientes con fístulas enterocutáneas.

El presente trabajo es el punto de partida en la literatura médica de futuras investigaciones clínicas y farmacológicas del análogo de la somatostatina en niños con fístulas enterocutáneas, cuyas trayectorias pueden ser trazadas en diferentes líneas. A pesar de los resultados satisfactorios obtenidos en la presente investigación, estamos conscientes que se debe ampliar el tamaño de la muestra por medio de estudios multicéntricos que nos proporcionen valores más representativos y obtenidos por otras personas, asimismo investigar diferentes dosis que tal vez, nos conduzcan a determinar rangos diferentes a las empleadas en este proyecto y posiblemente un cierre más temprano del obtenido en este estudio preliminar.

También es responsabilidad ética de futuros investigadores, al incrementar su experiencia, determinar la utilidad real del análogo de somatostatina (SMS 201-995) como adyuvante en el tratamiento de niños con fístulas enterocutáneas en el intestino delgado.

CONCLUSIONES

- 1.- El análogo de somatostatina reduce hasta en una tercera parte el tiempo que tardan en cerrar las fístulas enterocutáneas.
- 2.- Asimismo, disminuye el tiempo de estancia hospitalaria en los niños con fístulas intestinales y sus complicaciones.
- 3.- El uso del análogo no demostró alteración en la cuantificación hormonal que contraindique su empleo.
- 4.- Después del estudio realizado, podemos sugerir el empleo del análogo de somatostatina (SMS 201-995) a dosis de 60 mcgrs/M² s.c. vía subcutánea cada 8 hrs.
- 5.- Finalmente, consideramos que con el presente trabajo, hemos modificado el curso natural de las fístulas enterocutáneas del intestino delgado, proporcionando a nuestros pacientes una mejor expectativa de vida y una convalecencia menos agobiante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diccionario Léxico Hispano, octava ed. 66 w.w. Jackson, 1980. Enciclopedia Ilustrada Española.
- 2.- Betzhold J, Howard L. Enteral nutrition and gastrointestinal disease. Clinical Nutrition 1984; 1: 358-61.
- 3.- Edmunds LH, Williams GM, Welch CE. External fistula arising from the gastrointestinal tract. Ann Surg 1960; 152:445.
- 4.- Sheldon G, Gardiner BN, Way JW, et al. Management of gastrointestinal fistula. Surg Gynec Obst 1971; 133:385.
- 5.- DiConstanzo J, Cano N, Martin J, et al. Treatment of external gastrointestinal fistula by aconvination of total parenteral nutrition and somatostatin. J Parenter Nutr 1987; 11: 465-70.
- 6.- Prinz RA, Pickleman J, Hoffman JP. Treatment of pancreatic cutaneous fistula with a somatostatin analog. Am J Surg 1988; 155: 26-42.
- 7.- Julia MV, Parri FJ, Figueras AJ, et al. Treatmen of an enteric fistula with somatostain in premature. Clin Pediatr 1989; 28: 149-50.

- 8.- Inamdar S, Slim SM, Bostwick H, et al. treatment of duodenocutaneous fistula with dermatomyositis. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1990; 10:402-04.
- 9.- Brazeau D, Vale W, Burgus R, et al. Hypotalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1979; 179:77-9.
- 10.- Burgus R, Brazeau P, Vale W. Isolation and determination of primary structure of somatostatin (a somatostatin release inhibition factor) of ovine hypotalamic origin. *D H E W Publications* 1973; 76: 144-58.
- 11.- Schally A, DuPont A, Arimure A. Isolation and structure of somatostatin from porcine hypotalam. *Biochemistry* 1976; 16: 509-14.
- 12.- Díaz MG, Espuny A, SanMiguel MT, y cols. Somatostatina y su análogo SMS 201-995. *Revista S.E.F.H.* 1989; 13:3.
- 13.- McInostohs C, Arnold R, Bothe E, et al. Gastrointestinal somatostatin extraction and radioimmunoassay in different species. *Gut* 1978; 19: 655-63.
- 14.- Fense AG, Polak JM, Bleom SA. The never gut hormones gastroenterology 1977; 72: 746.
- 15.- Mulvihill S, Pappas TN, Passaro E, et al. The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery* 1986; 100: 467-76.

- 16.- Pace SC, Tarvin JT. Somatostatin: Mechanisms of action in pancreatic islet B-cells. *Diabetes* 1981; 30: 836-42.
- 17.- Gómez PA, Reed JD, Albinus M, et al. Direct inhibition of gastric acid and pepsin secretion by growth hormone-release inhibition hormone (somatostatin) in cats *Lancet* 1975; 1: 888-909.
- 18.- Dharmasathaphorn K, Sherwin RS, Dobbins JW. Somatostatin inhibits fluids secretion in the rat jejunum. *Gastroenterology* 1980; 78: 1554-8.
- 19.- Rucci SL, Fevery J. Cholestatic action of somatostatin in the rat: effect on the different fraction of bile secretion. *Gastroenterology* 1981; 81: 552-62.
- 20.- Kantrek SJ. Somatostatin and gastrointestinal secretion and motility. *Adv Exp Med Bio* 1978; 106: 235-40.
- 21.- Thor P, Krol R, Konturek ST, et al. Effect of somatostatin on myoelectric activities of small bowel. *Am J Physiol* 1978; 235: 349-54.
- 22.- Johansson C, Aly R. Stimulation of gastrin mucus output by somatostatin in man. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 37-9.
- 23.- Basso N, Bagarani M, Quondamcarlo C, et al. Effective control of variceal bleeding by somatostatin: a double-blind randomized crossover study. *Gastroenterology* 1983; 84: 1100.

- 24.- Kravetz D, Bosch J, Terres J et al. Comparison of intravenous somatostatin and vasopresin infusions in treatment of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 1984; 4: 442-6.