

11209
152



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI

MODIFICACIONES DE LA SECRECION Y ABSORCION
INTESTINAL Y DE LA GLICEMIA POR DIFERENTES
DOSIS DEL ANALOGO DE LA SOMATOSTATINA

SMS 201 995.

A R T I C U L O

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A

DR. JESUS MANUEL MONTES HERNANDEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ASOCIACION MEXICANA DE CIRUGIA GENERAL, A.C

Adolfo Prieto No 1649 Despachos 401-404 Col Del Valle, C P 03100 México, D F
Tels 5524-4778, 5534-3581 y 5524-7132 Fax 5524-4958
e-mail cirugia@compuserve.com cirugla@mexis.com asocmex@mexis.com
internet http://www.amog.org.mx



Directiva 2001-2002

Dr Rafael Aguirre Rivero
Presidente

Dr Jesus Topa Juado
Vice-Presidente

Dr Fermín Martínez de Jesús
Secretario

Dr Carlos Melgosa Ortiz
Pro-Secretario

Dr José Martí Méndez
Tesoroero

Dr Jorge Garza Leal
Pro-Tesoroero

Comité Científico
Dr Miguel Fco Herrera Hernández (Coordinador)
Dr Ernesto Aljoró Ayala López
Dr Roberto Burnett Gómez
Dr Abraham Pardo Cejudo
Dr Luis Mauricio Murillo López
Dr Fernando Quijano González
Dr Jesús Vega Madalón
Dr Francisco Campos Campos
Dr Eduardo Montiel Jara
Dra Rosa María Vázquez Enriquez
Dr Carlos Rodríguez Montalvo
Dr Enrique Luquet de León

Comité Educación Médica Continua
Dr Antonio Caverasco Rojas (Coordinador)
Dr Jorge Pérez Castro y Vázquez
Dr Héctor Noyola Villalobos
Dr José Arturo Velázquez García
Dr Fernando Aguilera Morala
Dr Sergio Fico Urribol Briso
Dr Andrés D Lambertini Go dolo
Dr Rafael Reyes Bueno
Dr Romeo Ocampo Domínguez
Dr Miguel Foncegrada Montaña
Dra Iratxe Sánchez Mientes
Dr Emilio Juan Guerrero Huesca

Comité de Difusión
Dr José Luis Barrota Colaja (Coordinador)
Dr Benjamín L. Gallo Chico
Dr Andrés Garza Ramos
Dr Jorge Lazo de la Vega Espinoza

Comité Sociedades Incorporadas
Dr Fco Armanar, Leal Martínez (Coordinador)
Dr Carlos López Lizama
Dr Sergio Aguilar Velázquez
Dr Jorge Cadena Díaz
Dr Miguel Anchoberro Adáido
Dra Elizabeth D. Gómez Cantón
Dr Alejandro Escobar Monroy
Dr Daniel Durán Parales
Dr Carlos Baeza Estrada
Dr Juan Arturo Castañanos Maio
Dr Miguel Ángel Sordo Alva

Comité de Cirugía Mini-Invasiva
Dr Casar Villalón Castro (Coordinador)
Dr Alberto Chousleb Katsch
Dr David Ovens Pérez
Dr Juan Antonio López Conzala
Dr Vicente González Ruiz
Dr Ricardo Sepúlveda Salazar
Dr Fernando Campos González
Dr Fernando Carrón Rodríguez
Dr Héctor Alcaraz Araya
Dr Jorge Aguilera Méndez

Comité de Asuntos Médico Legales
Dra Lisa Cole Estrada (Coordinador)
Dr Javier Anzumendi González
Dr José Guzmán Domínguez
Dra Elena López Gavio

Comité Relaciones Internacionales
Dr Efraín Moreno Gutiérrez (Coordinador)
Dr Luis Cendra Cortaza
Dr Luis Humberto Ortega León

Comité Editorial
Dr Guillermo León López (Editor)
Dr Eric Romero Arredondo
Dra Abilene Escamilla Ortiz
Dr Roberto Araya Prado

Comité de Investigación en Cirugía
Dr Alejandro González Oyeda (Coordinador)

Comité de Ética
Dr Víctor Manuel Ambaranea Aragón (Coordinador)
Dr César Gutiérrez Samperio
Dr Francisco Casañza Huesca
Dr Federico Sandoval Ovens

Comité de Bases
Dr Octavio Ruiz Speare (Coordinador)

Comité Local
Dr Javit Kun Guinio (Coordinador)
Dr Carlos López Hernández
Dr Pedro Casañza Cortez

Comité de Cirugía Comunitaria
Dra María del Carmen Barrera González (Coordinadora)

Comité de Prestaciones Profesionales
Dr José Anastasio Burgeto Barrera (Coordinador)

México D F 27 de febrero de 2002

**Drs. César Gutiérrez Samperio, Juan Carlos Arias Frausto,
Jesús Manuel Montes Hernández, José Manuel González
Yañez, Jesús Vega Pérez.**

Presente

Estimado Dr Gutiérrez Samperio

Por este conducto informo que su artículo **"Modificaciones de la secreción y absorción intestinal y de la glicemia por diferentes dosis del análogo de la somatostatina SMS 201 995 "**, fue aprobado por el Comité Editorial de Cirujano General y se publicara en el número 4, octubre-diciembre, 2002

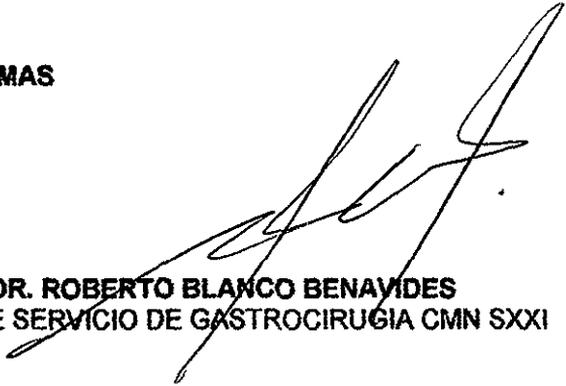
Atentamente,

Dr. Guillermo León López
Editor

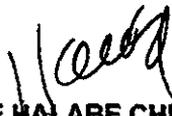


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

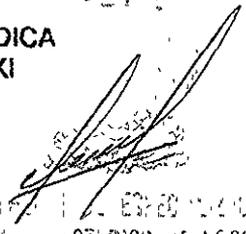
HOJA DE FIRMAS



DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES
JEFE DE SERVICIO DE GASTROCIROLOGIA CMN SXXI



DR. JOSE HALABE CHEREM
JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DR. JESUS MANUEL MONTES HERNÁNDEZ
MEDICO RESIDENTE CIRUGIA GENERAL U. N. A. M

COMITÉ DE ESPECIALIZACION
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CIUDAD DE MEDICINA

10 MAR 2012

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MODIFICACIONES DE LA SECRECIÓN Y ABSORCIÓN
INTESTINAL Y DE LA GLICEMIA POR DIFERENTES DOSIS
DEL ANÁLOGO DE LA SOMATOSTATINA SMS 201 995.**

MC DR CÉSAR GUTIERREZ SAMPERIO *

DR. JUAN CARLOS ARIAS FRAUSTO **

DR. JESUS MANUEL MONTES HERNÁNDEZ ***

DR. JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ YAÑEZ ***

JESÚS VEGA PÉREZ ****

*Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma
de Querétaro.

** Médico residente de medicina interna.

*** Médicos residentes de cirugía general

**** Estudiante de la Facultad de Medicina de la UAQ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN.

El análogo de la somatostatina SMS 201 995 inhibe la secreción pancreática, biliar, intestinal, de glucagon e insulina, aumenta la absorción de agua, de electrolitos y produce hiperglicemia, pero no existe acuerdo en cuanto a la dosis más adecuada y con menos efectos colaterales

MATERIAL Y MÉTODOS Se realizó una modificación del asa de Tryri Vela en cinco perros mestizos, se colectó el líquido intestinal de 6 hrs, cada 24 hrs durante 10 días, se hicieron tres grupos de estudios: I. Basal II Administración sub-cutánea de 1 mcg/Kg del análogo y III. Administración sub-cutánea de 5 mcg/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. Se comparó la media de los tres grupos, la diferencia se valoró con la T de Student

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 disminución 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

últimos ($P > 0.05$) La glicemia aumentó más del 25 % en los grupos II y III ($P < 0.05$), no hubo diferencia entre los grupos II y III ($P > 0.05$) **CONCLUSIONES** El análogo SMS 201 995 reduce la pérdida intestinal de agua, proteínas y electrolitos, además produce hiperglicemia No hay diferencia con la dosis de 1 ó 5 mcg/Kg del análogo

Palabras clave: somatostatina, análogos, SMS 201 995, secreción, absorción intestinal, glicemia

SUMMARY

Somatostatine's analogue SMS 201 995 inhibits pancreatic, biliar and intestinal secretion, as well as glucagon and insulin secretion, it increases water, electrolytes absorption and produces hyperglycaemia, but there is nor agreement about the most suitable dose with less collateral effects **MATERIAL AND METHODS** A modification of Thyri Vela loop in five crodded dogs was made, in order to collect six hours intestinal liquid, every 24 hours for ten days; three study groups were made: I Basal II it was administrated 1 mcg/Kg from the analogue by subcutaneous via III it was administrated 1 mcg/Kg from the analogue by subcutaneous via Volume, proteins and electrolytes were measured in the

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

collected intestinal liquid; from 150 samples, 44 were eliminated in which the animals partially removed the ileostomy bag and liquid collected was incomplete; the glycaemia was determined previously and after 30 minutes from analogue's application. The media was compared among the three groups. The difference was valorated with T Student's test. **RESULTS** The volume and loss of proteins diminished more than 50% in II and III groups ($P < 0.01$), there was no difference between the last two groups ($P > 0.05$). The decrease of electrolytes loss was minor, the difference among group I with groups II and III was significant ($P < 0.05$), but it was not between the last two groups ($P > 0.05$). The glycaemia increased more than 25% in II and III groups ($P < 0.05$), there was no difference between the last two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS** The analogue SMS 201 995 decreased the intestinal loss of water, proteins and electrolytes, also produces hyperglycaemia. There was no difference when it is used 1 or 5 mcg/Kg analogue's doses.

Key words: somatostatin, analogues, SMS 201 995, secretion, absorption intestinal, glycaemia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**MODIFICACIONES DE LA SECRECIÓN Y ABSORCIÓN
INTESTINAL Y DE LA GLICEMIA POR DIFERENTES DOSIS
DEL ANÁLOGO DE LA SOMATOSTATINA SMS 201 995.**

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 Cann (1) sugieren la existencia de una sustancia hipotalámica con efecto inhibitorio sobre la hormona del crecimiento (HC), ese mismo año logran extraer del hipotálamo de la oveja y de la rata una sustancia que disminuye el efecto de la HC; un año después Helman y Lermarck (2) demostraron la acción inhibitoria de extractos de las células alfa y delta de los islotes de Langerhans sobre la HC y la secreción pancreática endócrina, estos autores concluyen que se trata de la misma sustancia producida por diferentes órganos. Brazeau y cols (3) en 1973 consiguen 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 de denominó "somatostatina".

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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 tirotrópina (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, enteroglucagon, polipéptido inhibitor 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, 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).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 mcg/Kg/hr 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 mcg/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, fistulas pancreáticas y entero cutáneas, sin embargo también tiene 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 hiperglicemia (14,15) Por la disminución de la circulación esplácnica también se indica su uso en el tratamiento del sangrado de vías digestivas (5), además se ha informado un efecto benéfico sobre las células tumorales del páncreas y otros órganos del aparato digestivo, este es más importante sobre tumores de células APUD productoras de hormonas (14)

Entre las principales indicaciones terapéuticas se encuentran las fistulas entero cutaneas 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

para disminuir la secreción gástrica, biliar, pancreática e intestinal, así como para aumentar la absorción de agua y electrolitos, la que por otra parte de lugar a menos alteraciones de la glicemia

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 glicemia, con la hipótesis de que una dosis baja de 1 mcg/Kg por vía subcutánea es suficiente para modificar la secreción y absorción intestinal, sin dar lugar a cambios importantes de la glicemia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un trabajo experimental prospectivo en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querátaro, se utilizaron cinco perros mestizos de mas de 15 Kg de peso, el sexo fue indistinto, los que se manejaron de acuerdo con las normas aceptadas en forma internacional (16); se asearon, se desparasitaron y se mantuvieron

JESIS CON
FALLA DE ORIGEN

para disminuir la secreción gástrica, biliar, pancreática e intestinal, así como para aumentar la absorción de agua y electrolitos, la que por otra parte de lugar a menos alteraciones de la glicemia

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 glicemia, con la hipótesis de que una dosis baja de 1 mcg/Kg por vía subcutánea es suficiente para modificar la secreción y absorción intestinal, sin dar lugar a cambios importantes de la glicemia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un trabajo experimental prospectivo en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querátaro, se utilizaron cinco perros mestizos de mas de 15 Kg de peso, el sexo fue indistinto, los que se manejaron de acuerdo con las normas aceptadas en forma internacional (16); se asearon, se desparasitaron y se mantuvieron

JESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en observación durante dos semanas para corroborar su estado de salud

En los cinco animales se llevo a cabo un modelo experimental, el que consistió en una modificación diseñada en nuestro laboratorio del asa aislada de Thyn Vela; 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 /Kg de peso por vía intravenosa, bajo condiciones limpias se hizo una laparatomía 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 1 m. de la válvula ileocecal, se realizó un segundo corte total 1 m. proximal al primero. La reconstrucción de la continuidad del intestino se hizo con una anastomosis termino terminal con puntos separados de seda tres ceros; en el asa de 1 m aislada entre los dos cortes con su irrigación bien conservada, se realizó anastomosis termino lateral de los dos extremos del asa, para exteriorizar una sola boca de ileostomía a través de una contra abertura circular de cinco cm de diámetro en el flanco derecho (figura 1), la pared abdominal se cerro por planos

Cuando los animales estuvieron totalmente recuperados de la intervención quirúrgica, en cada animal se realizaron: 30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

estudios divididos en tres grupos: I- 10 estudios basales de control en los que no se aplicó ninguna sustancia II - 10 estudios en los que se aplicó 1 mcg/Kg del análogo de la somatostatina SMS 201 995 por vía subcutánea y III - 10 estudios en los que se aplicó 5 mcg/ 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 glicemia, 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 ml cúbicos, las proteínas en g /dL 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)

TRYS CON
FALLA DE ORIGEN

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 mcg/Kg y 33 después de la aplicación de 5 mcg/Kg del análogo en estudio

En el cuadro I se concentran los resultados obtenidos en los tres grupos del estudio, en la primer columna las variables estudiadas: volumen, proteínas, sodio, potasio, bicarbonato, glicemia 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 $31.24 \text{ ml} \pm 13.89$, disminuyó después de la aplicación de 1 mcg/Kg del análogo a 23.52 ± 7.90 y después de aplicar 5 mcg/Kg a $23.96 \pm 10.37 \text{ ml}$, 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II y III ($P > 0.05$), en los que se usó 1 o 5 mcg/Kg de peso del análogo, respectivamente

La pérdida de proteínas también disminuyó después de aplicar el análogo de 1.28 ± 0.62 g/dL a 0.58 ± 0.23 y 0.52 ± 0.19 g/dL en los grupos II y III respectivamente, 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 gráfica No 1

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 gráfica No 2

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 glicemia en estas 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) de

76.27 ± 10.22 y 78.23 ± 11.07 mg %, aumentó después de aplicar 1 y 5 mcg/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 gráfica No. 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

Es indudable que los grandes 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

76.27 ± 10.22 y 78.23 ± 11.07 mg %, aumentó después de aplicar 1 y 5 mcg/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 gráfica No. 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

Es indudable que los grandes 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 fistulas entero cutáneas, 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 mcg/Kg y 5 mcg/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 hiperglicemiante, por la posible ocupación e inhibición de los receptores del glucagon (SSTR 1y2) 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: octeotrido, lanreotido, vanpreotido, 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 solo en los padecimientos gastrointestinales, sino también para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias. El lanreotido marcado con I 131 permite localizar metastasis de tumores pancreáticos de células APUD, lográndose 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 radio isótopo, es una prometedora línea de investigación (30,31)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

18

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 padecimiento agudos. diarrea secretora, fistulas entero cutáneas, pancreatitis aguda, entre otras, existen opiniones contradictoras en cuanto a su aplicación para prevenir la aparición de fistulas pancreáticas en pacientes en los que se realiza una pancreato duodenectomía (32) Su aplicación crónica solo 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 agrava la diarrea, con deterioro de las condiciones generales del enfermo (33)

CONCLUSIONES.

Por los resultados de nuestro trabajo se puede concluir que el análogo de la somatostatina SMS 201 995 reduce la pérdida intestinal de agua, proteínas y electrolitos, con aumento de la glicemia Sin diferencia en los resultados cuando se usa 1 ó 5 mcg/Kg por vía sub cutánea, por lo que es suficiente el uso de la dosis más baja, lo que tiene importantes repercusiones

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

18

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 padecimiento agudos. diarrea secretora, fistulas entero cutáneas, pancreatitis aguda, entre otras, existen opiniones contradictoras en cuanto a su aplicación para prevenir la aparición de fistulas pancreáticas en pacientes en los que se realiza una pancreato duodenectomía (32) Su aplicación crónica solo 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 agrava la diarrea, con deterioro de las condiciones generales del enfermo (33)

CONCLUSIONES.

Por los resultados de nuestro trabajo se puede concluir que el análogo de la somatostatina SMS 201 995 reduce la pérdida intestinal de agua, proteínas y electrolitos, con aumento de la glicemia Sin diferencia en los resultados cuando se usa 1 ó 5 mcg/Kg por vía sub cutánea, por lo que es suficiente el uso de la dosis más baja, lo que tiene importantes repercusiones

económicas, con ahorro importante para las instituciones de salud y para los enfermos que requieren tratamiento con el análogo estudiado

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Kuelick L, Dhanwall APS, Mc Cann SM Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on grown hormonal release from rat pituitary in vitro *Endocrinology* 1968;83:783
- 2 Heliman B, Lemark A Inhibition of the in vitro secretion of insulin by extract of pancreatic alfa cells *Endocrinology* 1969;84:1489
- 3 Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Buchler M, Rivier Y, Guillemin R Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary grown hormone. *Science* 1973;179:77
- 4 Reichlin S. Somatostatin *N Engl J Med* 1983;309:1495
- 5 Gutiérrez-Samperio C, Gómez GJ, Montes HJM, González Y JM, Arias FJC Efecto del análogo de la somatostatina SMS 201 995 sobre la circulación esplácnica *Cir Ciruj* 1996;64:157
- 6 Bowers M, Mc Nulty O, Mayne E Octeotride in the treatment of gastrointestinal bleeding caused bay angiodisplasia in two

económicas, con ahorro importante para las instituciones de salud y para los enfermos que requieren tratamiento con el análogo estudiado

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Kuelick L, Dhanwall APS, Mc Cann SM Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on grown hormonal release from rat pituitary in vitro *Endocrinology* 1968;83:783
- 2 Heliman B, Lemark A Inhibition of the in vitro secretion of insulin by extract of pancreatic alfa cells *Endocrinology* 1969;84:1489
- 3 Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Buchler M, Rivier Y, Guillemin R Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary grown hormone. *Science* 1973;179:77
- 4 Reichlin S. Somatostatin *N Engl J Med* 1983;309:1495
- 5 Gutiérrez-Samperio C, Gómez GJ, Montes HJM, González Y JM, Arias FJC Efecto del análogo de la somatostatina SMS 201 995 sobre la circulación esplácnica *Cir Ciruj* 1996;64:157
- 6 Bowers M, Mc Nulty O, Mayne E Octeotride in the treatment of gastrointestinal bleeding caused bay angiodisplasia in two

- patients with Willebrand's disease Br J Haematol 2000;108:544
- 7 Unger RH Somatostatin N Engl J Med 1977;296:998
 8. Veber DF, Holly FW, Nutt RF, Bergstrand SJ, Brady SF, Hirschman R Highly active cyclic and bicyclic somatostatin analogues of reduced ring size Nature 1979;280:512
 - 9 Camilleri M, Effect of somatostatin analogues in human gastrointestinal motility Digestion 1996;57 (suppl 1):90
 - 10 Visser-Wisselink HA, Hofland LS, Van-Uffelen CJ, Van-Koetsveld PM, Lamberts SW Somatostatin receptors manipulation Digestion 1996;57 (suppl 1):7
 - 11 Raynor K, Coy DC, Reisine T Analogues of somatostatin bind selectively to brain somatostatin receptor subtypes J Neurochem 1992;59:24
 - 12 Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, Imura H, Seino S, Seino Y Identification of somatostatin receptor subtypes and implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201 995 in the treatment of human endocrine tumors J Clin Invest 1994;93:1321
 - 13 Wymick D, Bloom R The use of long acting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 14 Miranda RR, Zarate A. Utilidad terapéutica de somatostatina sintética de acción prolongada en enfermedades gastrointestinales Rev Gastroenterol Mex 1991;73:1
- 15 Castañón GJA, Miranda RR, Arias E, Fuentes POE, Zarate A. El análogo de la somatostatina SMS 201 995 como tratamiento adyuvante en el tratamiento de las fístulas externas del aparato digestivo Gac Med Mex 1992;128:285
- 16 Guide for the care and use of laboratory animals US Department Health and Human Sciences Public Health Service National Institutes of Health, 1985
- 17 Marckowits J. Cirugía experimental y fisiología quirúrgica. 2ª Ed Interamericana, México 1967:187
- 18 Gutiérrez-Samperio C. El modelo experimental en cirugía. Perspectiva histórica Cir Gen 2000;22:272
- 19 Dawson- Saunders B, Trapp GR. Bioestadística médica Ed El Manual Moderno, México 1993:119
20. Smith PA, Seler LA, Humphreys PP. Somatostatine activates two types of inwardly rectifying K⁺ channels in MIN -6 cells J Physiol 2001;532: 127
- 21 Janecka A, Zubrzyck M, Janecka T. Somatostatin analogs J Pep Res 2001;58:91.

- 22 Gjourp I, Roikjaer O, Andersen B, Burcharth F, Hovendal C, Pedersen A double blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis Surg Gynec Obstet 1992;175:397
- 23 Juárez CD, Butron LFG, Senties CS, Flores GS, Nangullasmu AA, Hernández CFJ Efectividad terapéutica del octeotndro (análogo de la somatostatina) en pacientes con problemas quirúrgicos gastrointestinales Cir Gen 2000;22:221
- 24 Guiro FF, Bertolin 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
- 25 Strowski MZ, Parmar RM, Blacke AD, Shaeffer JM, Somatostatin inhibit insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an in vitro study of pancreatic islet from somatostatin receptor 2 knock out mice Endocrinology 2000;141:111
- 26 Straub SG, Cosgrove KE, Ammala C, Shepherd RM, O'Brien RE, Barnes PD, Hyperinsulinism of infancy: the regulated release of insulin by K ATP channel-independent pathways Diabetes 2001;50:329

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 27 Rocheville M, Lange D, Kumar V, Patel S, Patel YC Receptors for dopamine and somatostatin: Formation of heterooligomers with enhanced functional activity *Science* 2000;288:154
- 28 Hatzoglou A, Bakogeorgou E, Papakonstanti E, Stomaran C, Emanouel DC, Castanas E Identification and characterization of opioid and somatostatin binding sites in oposum kidney *J Cell Biochem* 1996;63:410
- 29 Poussen HH, De Herder WW, Bonjer HJ, Waters CC, Krenning EP, Lamberts SW An unusual case of multiple endocrine neoplasia type I and the role of I 131 panteotide scintigraphy *Neth J Med* 1996;49:112.
- 30 Leners N, Jamar F, Frasse R, Ferrant A, Pawels S, Indium 131 panteotide uptake in endocrine tumors and lymphoma. *J Nucl Med* 1996;37:916
- 31 Di Leo A, Bajjeta E, Ferran I, Biganzoli L, Mannani L, Carnaghi C, Buzzoni R, Ruiz JM, A dose finding study of lanreotide (somatostatin analog) in patients with colorectal cancer *Cancer* 1996;78:35
- 32 Moldovan S, Brunicardi FC Endocrine pancreas: Summary of observations generated by surgical fellows *World J Surg* 2001;25:468

- 33 Nakamura T, Kudoh K, Tabeki K, Inamura K, Terada A, Kikuchi H, Yamada N, Arai Y, Tando Y, Machuda K. Octeotride decrease biliary and pancreatic exocrine function and induced steatorrhea in healthy subjects. *Intern Med* 1994;33:590.

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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PIES DE FIGURA

Gráfica 1.- Perdida del liquido intestinal (ml) y perdida de proteínas (g%) en condiciones basales, después de aplicar 1 mcg y 5 mcg del análogo por Kg de peso

Gráfica 2 - Perdida de electrolitos sodio, potasio y bicarbonato (mEq/L), en condiciones basales, después de aplicar 1 mcg y 5 mcg del análogo por Kg de peso

Gráfica 3 - Glucemia (mg %) antes (A) y después (D) de aplicar 1mcg o 5 mcg del análogo por Kg de peso

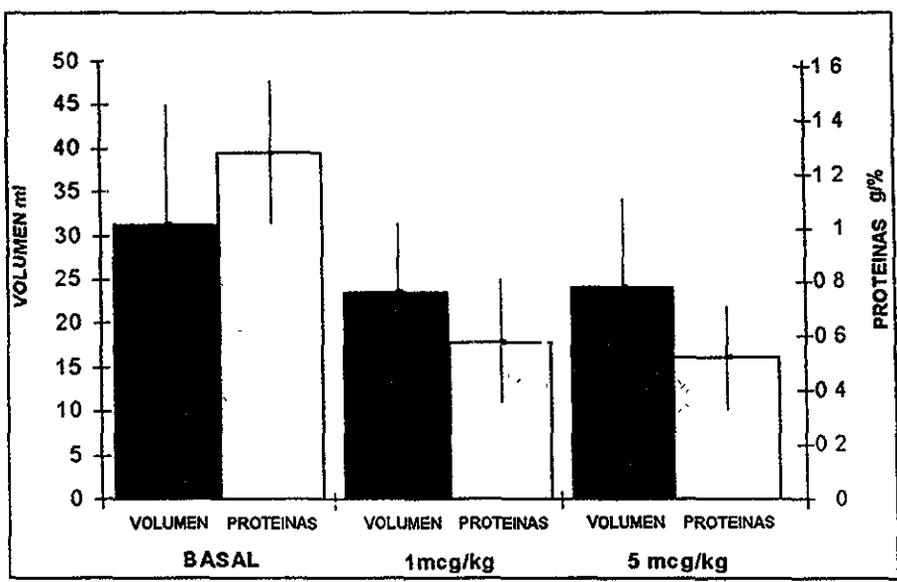
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO I

| ANÁLOGO DE LA SOMATOSTATINA SMS-2019925 | | | |
|---|--------|----------|--------|
| I BASAL (n- 37) | | | |
| VARIABLE | MEDIA | VARIANZA | D. ST. |
| VOLUMEN ml ³ | 31.24 | 193.18 | 13.89 |
| PROTEINAS dL | 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 mcg/kg (n 36) | | | |
| VOLUMEN ml ³ | 23.52 | 69.48 | 7.9 |
| PROTEINAS dL | 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 mcg/kg (n 33) | | | |
| VOLUMEN ml ³ | 23.96 | 107.7 | 10.37 |
| PROTEINAS dL | 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 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

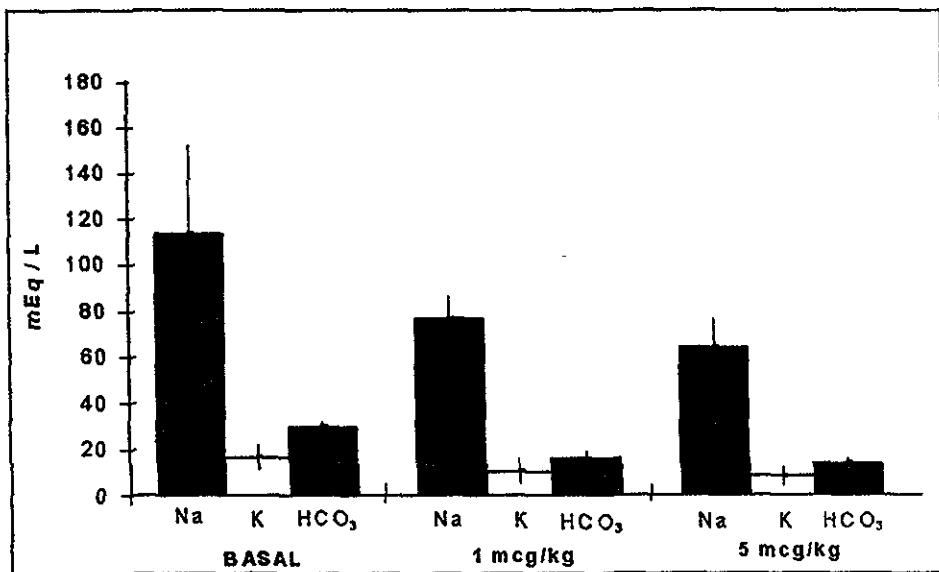
SMS 201 995



GRÁFICA 1

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

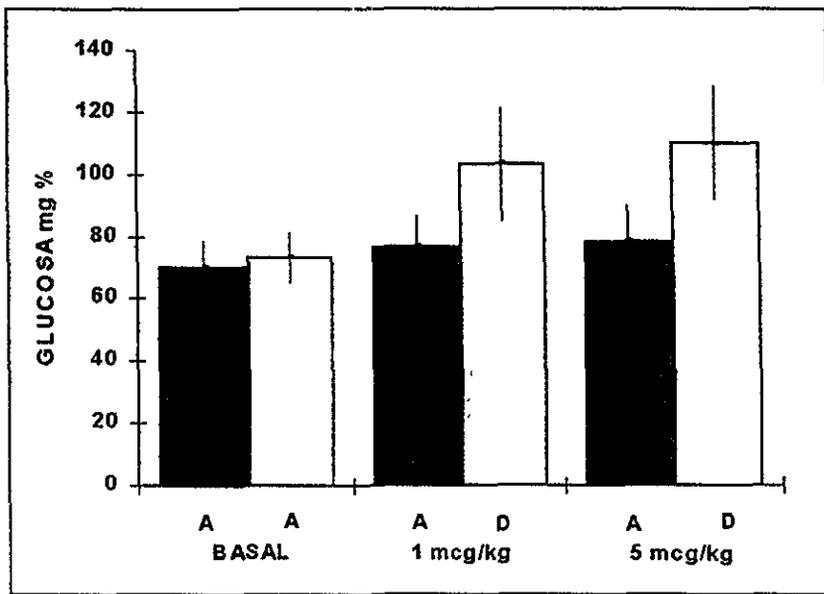
SMS 201 995



GRÁFICA 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SMS 201 995



GRAFICA 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN