

¿Son útiles la somatostatina y sus análogos (octreótido y lanreótido) en el manejo del paciente con fístula entero-cutánea? Revisión sistemática de la literatura

LUIS CARLOS DOMÍNGUEZ, MD^{1,2}, ÁLVARO ENRIQUE SANABRIA, MD^{1,3},
NEIL VALENTÍN VEGA, MD¹, CAMILO OSORIO, MD¹

Palabras clave: somatostatina; octreótido; lauroótido; fístula; fístula intestinal.

Resumen

Introducción. Las fístulas entero-cutáneas son una complicación infrecuente pero catastrófica para el paciente quirúrgico. En su manejo, el uso de la somatostatina y de sus análogos (octreótido/lanreótido) se indica con frecuencia pero los resultados han sido variables en diversos experimentos clínicos.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia clínica de la somatostatina y de sus análogos en el manejo de fístulas entero-cutáneas.

Métodos. Se hizo una revisión sistemática de los experimentos clínicos que compararon la somatostatina y sus análogos con el placebo u otras terapias en fístulas entero-cutáneas. El análisis de la calidad metodológica se efectuó según las

recomendaciones de la Colaboración Cochrane. Los resultados primarios fueron: la tasa de cierre, el tiempo de cierre y la reducción del gasto; los secundarios, la morbilidad, la mortalidad, la estancia hospitalaria, los costos y la calidad de vida.

Resultados. Se identificaron 8 estudios, 172 pacientes con somatostatina o sus análogos y 134 pacientes con placebo u otros tratamientos. Los estudios son de baja calidad metodológica. El tiempo promedio de cierre fue de 10 días con somatostatina o sus análogos y la tasa de cierre fue superior que con el placebo. La somatostatina más nutrición parenteral total demostró la mayor eficacia clínica (85%). El gasto de la fístula entero-cutánea disminuyó de forma estadísticamente significativa con el uso de somatostatina o de sus análogos. Los resultados de morbilidad y mortalidad fueron variables. No existe información sobre la calidad de vida.

Conclusiones. La somatostatina y sus análogos pueden utilizarse en el paciente con fístula entero-cutánea dentro de los primeros 10 días de instauración del evento; sin embargo, la información sobre su eficacia es heterogénea entre los diferentes estudios evaluados. El perfil de seguridad farmacológica en el paciente con fístula entero-cutánea debe evaluarse en estudios complementarios.

1 Departamento de Cirugía, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

2 Departamento de Cirugía, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

3 Fundación Abodd-Shaio, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de recibo: 6 de septiembre de 2010
Fecha de aprobación: 9 de septiembre de 2010

Introducción

Las fístulas entero-cutáneas representan una complicación mayor en el paciente sometido a cirugía del tubo digestivo. Se relacionan con una mortalidad de 10% a 35%⁽¹⁻³⁾, con mayor estancia hospitalaria, costos y discapacidad⁽⁴⁻⁷⁾. Los principios generales de manejo implican control de la sepsis, adecuado drenaje, nutrición, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas, cuidado de las heridas y protección de la piel. Con este manejo, dos terceras partes de los pacientes responden adecuadamente; sin embargo, el 27% restante puede requerir manejo quirúrgico definitivo⁽⁸⁾. En este contexto, la somatostatina y sus análogos (octreótido y lanreótido) han demostrado tener propiedades fisiológicas en el tubo digestivo que pueden coadyuvar en el tratamiento.

En la actualidad, existen cinco tipos de receptores de somatostatina: SSTR1 a SSTR5^(5,7). En el hombre, la somatostatina demuestra una gran afinidad por los cuatro primeros tipos, interactuando con diferentes proteínas G para inhibir la adenilciclasa⁽⁴⁻⁶⁾. En el tubo digestivo, la somatostatina y sus análogos demuestran capacidad para inhibir la insulina, el glucagón, el polipéptido pancreático (*pancreatic polypeptide*, PPP), el péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), la secretina, la colecistocinina (*cholecystoquinin*, CCK) y el enteroglucagón, entre otros. También, disminuye el vaciamiento gástrico, el flujo sanguíneo visceral y la absorción de calcio, triglicéridos, glucosa y aminoácidos^(1,4-7).

Algunos resultados sobre su efectividad provienen de la experiencia en cirugía pancreática, en la cual la somatostatina y sus análogos han demostrado reducir la tasa de complicaciones posoperatorias, las fístulas pancreáticas y la estancia hospitalaria, sin demostrar beneficio adicional en la reducción de la mortalidad⁽⁹⁻¹¹⁾. Si bien para algunos autores la evidencia no es conclusiva⁽¹²⁾, en la actualidad se recomienda su uso rutinario en la cirugía pancreática por cáncer.

No obstante, la efectividad de la somatostatina y de sus análogos en el tratamiento de la fístula entero-cutánea establecida es controversial y no conclusiva en cuanto a los resultados en la tasa de cierre, la reducción del gasto y el tiempo de cierre. Algunos estudios con diferentes diseños metodológicos sugieren que la somatostatina y sus análogos presentan un beneficio cuando se adicionan

al manejo médico conservador tradicional y a la nutrición parenteral total^(4,5-7,13,14). La debilidad de las pruebas disponibles tiene que ver con el escaso número de experimentos clínicos, la variabilidad en el tipo y tratamiento de las fístulas entero-cutáneas y el escaso número de pacientes⁽⁴⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar los experimentos clínicos de asignación aleatoria sobre el manejo de las fístulas entero-cutáneas del tubo digestivo que compararon la somatostatina y sus análogos con el placebo o manejo médico conservador, en los cuales se identificaron como desenlace primario, la tasa de cierre, el tiempo de cierre y la reducción de gasto de la fístula y, como desenlace secundario, la tasa de mortalidad, la morbilidad, la estancia hospitalaria, los costos y calidad de vida.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Pubmed, Scopus, Embase, Cochrane, Ovid y Sci-Expanded, con el objetivo de identificar los estudios publicados en idioma inglés entre enero de 1980 y enero de 2010, utilizando los términos “somatostatin”, “octreotide”, “lanreotide”, “sandostatin”, “enterocutaneous”, “fistulae”, “fistula”, “complications”, “gastrointestinal”, “therapy”, “bowel”, “postoperative” y “surgery”. La búsqueda se extendió en cada artículo relevante utilizando operadores booleanos y referencias cruzadas para identificar otros artículos.

Luego de una búsqueda preliminar, todos los resúmenes de los artículos fueron revisados por los autores y aquellos relacionados con el uso de la somatostatina y sus análogos en el tratamiento de fístulas entero-cutáneas fueron seleccionados para un nuevo análisis.

Se incluyeron los estudios de asignación aleatoria que compararon el uso de la somatostatina y sus análogos en el tratamiento de fístulas entero-cutáneas, contra placebo u otras terapias. Se excluyeron: los pacientes pediátricos; los pacientes con uso profiláctico de la somatostatina y sus análogos para la prevención de fístulas entero-cutáneas del tubo digestivo, para la prevención de fístula pancreática durante resección pancreática o para la prevención de vaciamiento gástrico

retardado; el uso de la somatostatina o de sus análogos en el manejo de tumores neuroendocrinos; el uso de la somatostatina o de sus análogos en el manejo de ileostomías de alto gasto; el uso concomitante con anticuerpos monoclonales en enfermedad intestinal inflamatoria y el uso de la somatostatina o de sus análogos en la enfermedad de Crohn.

En los estudios se evaluó la calidad metodológica siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane, descritas en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁽¹⁵⁾. En cada grupo se identificaron las características demográficas, el tamaño de la muestra, el tipo de fístulas entero-cutáneas, la localización, el gasto, el tiempo de evolución, el número de pacientes asignados en forma aleatoria a manejo con somatostatina, sus análogos o con placebo u otros tratamientos, el número de pacientes de asignación no aleatoria y el número de pérdidas en el seguimiento.

Finalmente, se identificaron los datos relacionados con los resultados primarios (tiempo de cierre, tasa de cierre y reducción del gasto de las fístulas entero-cutáneas) en cada uno de los grupos, así como los resultados secundarios (tasa de mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria, costos y calidad de vida). Los resultados primarios se evaluaron durante las primeras ocho semanas de tratamiento y los secundarios (mortalidad y morbilidad), durante los primeros 30 días de manejo.

Inicialmente, se consideró llevar a cabo un metanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios; sin embargo, luego de la evaluación de las poblaciones incluidas y de la calidad metodológica de los estudios, al encontrar una sustancial heterogeneidad metodológica, éste no se realizó.

Resultados

En la búsqueda inicial se identificaron 261 artículos, de los cuales, 8 estudios cumplían con los criterios de inclusión de esta revisión. Las características generales de cada estudio se presentan en la tabla 1. Seis estudios compararon la administración de octreótido, cinco de ellos contra placebo ⁽¹⁶⁻²⁰⁾ y uno contra somatostatina y placebo ⁽²¹⁾. En un estudio se comparó el uso de lanreótido contra placebo ⁽²²⁾ y en otro, el de

somatostatina contra somatostatina más nutrición parenteral total ⁽²³⁾.

En total, 172 pacientes recibieron somatostatina o análogos y 134 recibieron placebo u otros tratamientos (somatostatina más nutrición parenteral total o placebo más octreótido). La evaluación de la calidad metodológica según el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, demostró un importante grado de heterogeneidad metodológica (tabla 2).

En cuanto a los resultados primarios, la información disponible ofreció los siguientes resultados.

Tiempo de cierre

Existe una importante heterogeneidad en cuanto al tiempo de cierre de las fístulas entero-cutáneas en los estudios incluidos. El seguimiento promedio después del tratamiento fue de 21 días en dos estudios ^(16,17), de 10 a 12 días en otros dos ^(18,20) y de 15 días en los restantes ^(19,23). El seguimiento de cierre de las fístulas entero-cutáneas fue indefinido en dos estudios ^(21,22).

En los estudios que compararon el octreótido contra el placebo ^(16,19,20,21), el tiempo de cierre fue menor con el uso de octreótido [octreótido, 10,5 días (rango, 4,5 a 16,5); placebo, 15,2 días (rango, 13,8 a 18)], teniendo en cuenta que estos son resultados globales y no discriminados de acuerdo con la localización de la fístula y su gasto, la información al respecto es limitada. Igualmente, en uno de los estudios que comparó el octreótido con la nutrición parenteral total más placebo ⁽¹⁷⁾, se demostraron beneficios en el tiempo de cierre a favor del octreótido (octreótido, 7 días; placebo, 14 días).

En cuanto al tiempo de cierre comparando entre la somatostatina y la somatostatina más la nutrición parenteral total, fue menor con el uso de somatostatina (10,5 días) que con la somatostatina más nutrición parenteral total (20,4 días) ⁽²²⁾. Leandros ⁽²¹⁾ observó un efecto similar al comparar la somatostatina (10,5 días) con el octreótido (16,5 días) y con el placebo (18 días).

Finalmente, el uso de lanreótido demostró beneficios en el tiempo de cierre comparado con el placebo (lanreótido, 14 días; placebo, 17 días) ⁽²²⁾.

TABLA 1
Características de los estudios incluidos

| Autor/año | País | Población | Intervención | Control | Desenlace |
|--------------------------------------|----------------|--|---|--|--|
| Jamil M. <i>et al.</i> , 2004 | Paquistán | 33 pacientes con FEC TD bajo, medio y alto gasto (18% yeyuno, 12% colon, 9% biliar/páncreas, 6% duodeno, 3% apéndice) posoperatorias, trauma, EII, TBC | 16 pacientes SMT 300 µg SC diarias en 3 dosis más manejo convencional | 17 manejo convencional: suspensión de la vía oral, antibiótico, manejo local de la herida, NPT | Tiempo de cierre (al día 21) - mortalidad - estancia hospitalaria - costos |
| Sancho J. <i>et al.</i> , 1995 | España | 31 pacientes con FEC TD y pancreáticas posoperatorias | 14 pacientes octreótido 100 µg SC cada 8 horas más NPT iniciados durante los 8 primeros días de la fístula | 17 pacientes NPT más placebo iniciados durante los 8 primeros días de la fístula | Cierre de fístula (20 primeros días). Tasa de reducción del flujo de la fístula |
| Scott <i>et al.</i> , 1993 | Reino Unido | 19 pacientes con FEC posoperatoria | 11 pacientes octreótido 100 µg SC cada 8 horas durante 12 días, luego de 7 días del inicio de la fístula | 9 pacientes placebo | Cierre de la fístula (12 primeros días). Disminución del gasto de la fístula |
| Sitges-Serra <i>et al.</i> , 1993 | España | 20 pacientes con FEC | 13 pacientes octreótido 100 µg SC cada 8 horas por 2 días seguido de placebo por 2 días más | 7 pacientes placebo por 2 días seguido de octreótido 100 mg SC cada 8 horas por 2 días | Cierre de la fístula (15 primeros días) tiempo de cierre, disminución del gasto |
| Nubiola-Calonge <i>et al.</i> , 1987 | España | 14 pacientes con FEC TD posoperatorias (2 duodeno, 9: yeyuno 3 ileon). Excluidos cáncer e isquemia | 8 pacientes, luego de 7 días de manejo conservador, se inició octreótido SC por 2 días más placebo por otros 2 días más, más octreótido hasta el cierre de la fístula o reoperación. | 6 pacientes, luego de 7 días de manejo conservador, se inició placebo por 2 días más octreótido SC por 2 días más, más octreótido hasta el cierre de la fístula o reoperación. | Cierre de la fístula (10 primeros días), tiempo de cierre, gasto de la fístula |
| Torres AJ. <i>et al.</i> , 1992 | España | 40 pacientes con FEC TD >150 ml diarios | 20 pacientes NPT más infusión continua de SMT 250 µg por hora por 20 días | 20 pacientes NPT | Tiempo de cierre (15 primeros días), tasa de cierre, gasto de la fístula, morbilidad |
| Leandros <i>et al.</i> , 2004 | Grecia | 51 pacientes con FEC TD posoperatorias | 19 pacientes recibieron 6.000 IU diarias de SMT IV - 17 recibieron 100 µg cada 8 horas SC de octreótido | 15 pacientes tratamiento médico estándar | Tiempo indefinido de seguimiento hasta el cierre, mortalidad, costos, estancia hospitalaria, tiempo retorno vía oral |
| Gayral <i>et al.</i> , 2009 | Francia /Rusia | 107 pacientes con FEC del TD | 54 pacientes respondedores al uso de lanreótido 30 mg IM (50% de reducción del gasto de la fístula a las 72 horas de la primera dosis) continuaron durante 10 días 30 mg IM de lanreótido | 53 pacientes placebo | Tasa de cierre fístula indefinido, tiempo de cierre, gasto de la fístula |

EII: enfermedad intestinal inflamatoria; FEC: fístula entero-cutánea; IM: intramuscular; IV: intravenoso; NPT: nutrición parenteral total; SC: subcutáneo; SMT: somatostatina; TBC: tuberculosis; TD: tubo digestivo.

TABLA 2
Evaluación de la calidad metodológica según la Colaboración Cochrane

| Estudio | Generación de una secuencia de asignación | Asignación oculta | Cegamiento | Intención de tratamiento | Pérdidas | Estimación del tamaño de la muestra | Seguimiento |
|--------------------------------------|---|-------------------|------------|--------------------------|----------|-------------------------------------|-------------|
| Jamil M. <i>et al.</i> , 2004 | No | No | No | Sí | Sí | No | Sí |
| Sancho J. <i>et al.</i> , 1995 | No | No | No | Sí | No | No | Sí |
| Scott <i>et al.</i> , 1993 | No | No | No | No | Sí | No | Sí |
| Sitges-Serra <i>et al.</i> , 1993 | No | No | No | Sí | No | No | Sí |
| Nubiola-Calonge <i>et al.</i> , 1987 | No | No | Sí | Sí | No | No | Sí |
| Torres AJ. <i>et al.</i> , 1992 | No | No | No | Sí | No | No | Sí |
| Leandros <i>et al.</i> , 2004 | No | No | No | Sí | No | No | Sí |
| Gayral <i>et al.</i> , 2009 | No | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí |

Tasa de cierre

Teniendo en cuenta el tiempo de cierre propuesto por los autores, la tasa global de cierre de las fístulas enterocutáneas es variable. En los estudios que compararon el octreótido contra el placebo ^(16,18-20), el porcentaje de cierre favoreció el uso de octreótido (38% a 94%) dentro de los primeros 10,5 días de tratamiento.

No obstante, en los estudios que compararon el octreótido con la nutrición parenteral total más el placebo ⁽¹⁷⁾, se demostró un porcentaje de cierre superior con el uso de la nutrición parenteral total más el placebo (85,5% Vs. 57,8%) al día 14 de tratamiento.

Sin embargo, en la información obtenida, la somatostatina presentó una tasa de éxito superior a la del octreótido en un estudio, a los 16,5 días de seguimiento (84% Vs. 67%) ⁽²⁰⁾. Esta tasa fue mayor cuando la somatostatina se administró de forma conjunta con nutrición parenteral total (85% con somatostatina más nutrición parenteral total Vs. 65% con somatostatina) ⁽²²⁾. La tasa de cierre fue similar con el uso de lanreótido comparado con el placebo (67% Vs. 68%) ⁽²²⁾.

Reducción del gasto de la fístula

La información obtenida demostró una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el gasto de las fístulas entero-cutáneas con el uso de octreótido comparado con el placebo entre el día 10 y 11 de seguimiento ^(18,20).

En los estudios que compararon la somatostatina más nutrición parenteral total con la somatostatina, el tiempo de reducción del gasto con somatostatina al 50% y al 75% fue de 5,18 y 7,53 días, respectivamente, en comparación con la somatostatina más nutrición parenteral total, con 9,8 y 13,6 días, respectivamente ($p < 0,05$) ⁽²²⁾. Los otros estudios no ofrecieron información al respecto.

En cuanto a los resultados secundarios, la estancia hospitalaria fue mayor con el placebo que con el octreótido ^(16,21). En un estudio se informaron mayores costos de tratamiento con el uso de placebo que con el de octreótido ⁽²¹⁾.

En uno de los estudios se informó mayor mortalidad con el uso de octreótido que con el de placebo (18,5% Vs. 11,7%) ⁽¹⁶⁾, aunque la información es controversial respecto a otro estudio que indica mayor mortalidad con la nutrición parenteral total más placebo en comparación con el octreótido (28,5% Vs. 14,2%) ⁽¹⁷⁾. La tasa de mortalidad fue similar en los estudios que compararon el placebo con el lanreótido ⁽²²⁾. Finalmente, la tasa de mortalidad fue mayor con el uso de placebo (13%) en comparación con la somatostatina o el octreótido ⁽²¹⁾. Al respecto, en ninguno de los estudios existía información sobre la mortalidad relacionada con los efectos secundarios de la somatostatina y sus análogos. La información de todos los resultados secundarios se presenta en la tabla 3. No hubo datos disponibles sobre la calidad de vida.

TABLA 3
Desenlaces primarios y secundarios con el uso de somatostatina o análogos en el manejo de la fístula entero-cutánea

| Resultados | Intervención | # | Tiempo de cierre (días) | Tasa de cierre (%) | Gasto de la FEC | | | Mortalidad (%) | Morbilidad (%) | Estancia hospitalaria | Costos |
|--------------------------------------|------------------------|----|-------------------------|--------------------|---|------------|------|----------------|----------------|-----------------------|---------|
| | | | | | Inicial (ml) | Final (ml) | p | | | | |
| Jamil M. <i>et al.</i> , 2004 | Octreótido | 16 | 14 | 94 | NE | NE | NE | 18,7 | NE | 15 | p<0,9 |
| | Placebo | 17 | 17,7 | 82 | NE | NE | NE | 11,7 | NE | 19 | |
| Sancho J. <i>et al.</i> , 1995 | Octreótido | 14 | 7 | 57,1 | 66 | 43 | 0,9 | 14,2 | 28,5 | NE | NE |
| | NPT más placebo | 7 | 12 | 85,5 | 68 | 47 | 0,9 | 28,5 | 14,2 | NE | NE |
| Scott <i>et al.</i> , 1993 | Octreótido | 11 | 0 | 38 | 252 | 550 | 0,02 | NE | NE | NE | NE |
| | Placebo | 9 | 3 | 9 | 202 | 400 | 0,02 | NE | NE | NE | NE |
| Sitges-Serra <i>et al.</i> , 1993 | Octreótido más placebo | 13 | 5,1 | 78 | 725 | 151 | 0,05 | NE | NE | NE | NE |
| | Placebo más octreótido | 7 | 10 | 18 | 218 | 436 | 0,05 | NE | NE | NE | NE |
| Nubiola-Calonge <i>et al.</i> , 1987 | Octreótido más placebo | 8 | 4,5 | 78,5 | 228 | 498 | 0,01 | NE | 7,1 | NE | NE |
| | Placebo más octreótido | 6 | | | 828 | 497 | 0,01 | NE | | NE | NE |
| Torres AJ. <i>et al.</i> , 1992-1994 | SMT | 20 | 13,8 | 65 | Tiempo de reducción del gasto al 50% y al 75%, 5,18-7,53 días | | 0,05 | 0 | 55 | NE | NE |
| | SMT más NPT | 20 | 20,4 | 85 | Tiempo de reducción del gasto al 50% y al 75%, 9,8- 13,6 días | | 0,05 | 0 | 35 | NE | NE |
| Leandros <i>et al.</i> , 2004 | Octreótido | 17 | 16,5 | 64,7 | NE | NE | NE | 0 | 41,2 | 15 | 6.636 • |
| | SMT | 19 | 10,5 | 84,2 | NE | NE | NE | 0 | 42,1 | 24 | 7.111 • |
| | Placebo | 15 | 18 | 26,7 | NE | NE | NE | 13,3 | 66,7 | 28 | 7.812 • |
| Gayral <i>et al.</i> , 2009 | Lanreótido | 54 | 14 | 67 | NE | NE | NE | 2,5 | 1,8 | NE | NE |
| | Placebo | 53 | 17 | 68 | NE | NE | NE | 2,8 | 1,7 | NE | NE |

•: euros; FEC: fístula entero-cutánea; ml: mililitros; NE: no evaluada; NPT: nutrición parenteral total; SMT: somatostatina.

Discusión

El 75% al 90% de las fístulas entero-cutáneas son posquirúrgicas ⁽²⁴⁻²⁶⁾. Aproximadamente, el 50% son causadas por falla o dehiscencia de la anastomosis, el 25% por enterotomía inadvertida y el 25% restante son espontáneas ⁽²⁵⁾.

La somatostatina es un polipéptido de 15 aminoácidos que actúa inhibiendo la secreción gastrointestinal, biliar y pancreática. Su eficacia también se ha documentado en el tratamiento de la ascitis quillosa, el quilotorax y en

el síndrome de intestino corto ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Su indicación se basa en la hipótesis que relaciona la disminución de las secreciones del tubo digestivo con el cierre de las fístulas entero-cutáneas. No obstante, su utilización es limitada por su corta vida media (1 a 3 minutos), su costo y porque puede inducir un “efecto de rebote” que se relaciona con el aumento de la secreción de hormona de crecimiento, insulina y glucagón ^(4,13).

El octreótido, análogo sintético de la somatostatina, tiene una vida media cercana a las dos horas y carece de efecto de rebote ⁽³⁰⁾. En el tratamiento de las fístulas

entero-cutáneas es de uso frecuente respecto a la somatostatina; no obstante, su escasa modificación en la tasa de mortalidad y el discreto aumento que produce en el porcentaje de cierre espontáneo, han limitado el uso rutinario en la práctica clínica. Esta afirmación se sustenta en los promisorios resultados de los estudios españoles, pioneros en la materia, publicados por Nubiola *et al.* ^(20,31), los cuales años más tarde no recomendaban su uso corriente en la práctica clínica. Incluso, para algunos autores la tasa de efectos adversos destaca un aumento de las complicaciones sépticas y tromboembólicas mayores en los pacientes con fístulas entero-cutáneas, si bien es frecuente la presencia de otros factores de riesgo para trombosis, como sepsis e inmovilidad ⁽³²⁾.

El presente estudio identificó diferentes experimentos clínicos que compararon el uso de la somatostatina y de sus análogos con placebo y otros tratamientos, en casos de fístulas entero-cutáneas. La información disponible permitió identificar algunos experimentos clínicos de asignación aleatoria que cumplieron los criterios de inclusión, pero que mostraron importante heterogeneidad metodológica de acuerdo con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane. Estos resultados preliminares no permitieron conducir un estudio estadístico (metanálisis) para comparar las intervenciones, por lo que nos limitamos a hacer una descripción sistemática de los resultados más importantes según los resultados establecidos.

Algunos de los problemas subyacentes al realizar la comparación entre estas intervenciones tienen que ver con aspectos demográficos y clínicos de la población, con el tipo de fístula, localización y gasto, con el momento de inicio del manejo médico, con las dosis, vías y rutas de administración de los medicamentos y con el seguimiento clínico heterogéneo entre los estudios.

En primer lugar, si bien los criterios de inclusión de este estudio consideran al paciente con fístula entero-cutánea establecida, diversos estudios indican variadas etiologías, entre las que se destacan la cirugía, la tuberculosis, la enfermedad intestinal inflamatoria y el trauma. Igualmente, la información discriminada es escasa y a la vez confusa en cuanto a la localización y el gasto diario de las fístulas entero-cutáneas incluidas en la mayoría de los experimentos clínicos de asignación aleatoria seleccionados. Estos dos aspectos no permiten

conducir un análisis de sensibilidad que permita identificar de forma específica y más detallada el beneficio de la somatostatina y sus análogos en el manejo específico de algunos tipos de fístulas entero-cutáneas.

Si bien varios de los estudios realizados en cirugía pancreática electiva, particularmente por cáncer, han sido la base de análisis y aplicación de los resultados en el manejo de las fístulas entero-cutáneas, la información aún es controversial tras 30 años de la introducción de estos agentes al mercado.

Empero, teniendo en cuenta la información disponible, es posible extraer algunas conclusiones según los resultados definidos. En primer lugar, en cuanto al tiempo de cierre de las fístulas entero-cutáneas, la mayoría de los estudios coinciden en que el mayor beneficio se concentra en un promedio cercano a los primeros 10 días de tratamiento, lo cual favorece el uso de octreótido respecto al placebo y a la nutrición parenteral total. Este beneficio también está señalado con el uso de somatostatina en comparación con la somatostatina más la nutrición parenteral total durante los 10 primeros días, aunque es de anotar que este último tratamiento favorece una tasa mayor de cierre de dichas fístulas (85%, somatostatina más nutrición parenteral total *Vs.* 65%, somatostatina) en un periodo superior de tratamiento (20,1 días).

Igualmente, el uso de lanreótido demuestra un beneficio adicional respecto al placebo. Los estudios evaluados indican, de acuerdo con las propiedades farmacológicas de la somatostatina y de sus análogos, y con el tiempo de cierre de las fístulas entero-cutáneas (durante los 10 días siguientes a la instauración de la misma, según el estado clínico del paciente), que la somatostatina debe administrarse por vía intravenosa de forma continua a una dosis de 250 µg por hora (promedio, 6.000 U diarias), el octreótido, por vía subcutánea en dosis total de 300 µg diarios divididos en tres dosis, y el lanreótido, por vía intramuscular en dosis de 30 mg diarios.

En cuanto a la tasa de cierre, la información acumulada indica que la somatostatina administrada de forma conjunta con la nutrición parenteral total es superior al octreótido, el lanreótido y el placebo durante los primeros 20 días de seguimiento, con una tasa de éxito cercana a 85%. Algunos reportes regionales indican

que el cierre espontáneo puede obtenerse en 60% a 90% de los pacientes, ^(33,34). Sin embargo, su administración implica un estricto y riguroso cuidado para garantizar la infusión continua del medicamento, lo cual favorece la disminución de las secreciones del tubo digestivo de forma continua dada la corta vida media del agente.

En cuanto la reducción del gasto de la fístula entero-cutánea, varios estudios indican que éste puede ser uno de los efectos fundamentales que pueden favorecer el cierre de la misma, temprana o tardíamente, al reducir la secreción y favorecer la cicatrización local de la herida ^(24,30,32). La información que proveen tres de los estudios evaluados ^(18,20,23) indica que la reducción significativa en el gasto de la fístula puede lograrse con el uso de la somatostatina o de sus análogos, aunque la efectividad tardía de esta intervención en el cuidado de la herida no ha sido un resultado evaluado de forma directa.

Los análogos de la somatostatina exhiben un perfil controversial en cuanto a morbilidad y mortalidad, los cuales deben evaluarse en estudios de farmacovigilancia, pues la información obtenida no permite inferir que la tasa de muerte que indican algunos estudios ⁽¹⁶⁾ sea mayor por su uso o por la condición clínica general, el estado nutricional o la sepsis de los pacientes incluidos. Al respecto, ninguno de los estudios cuenta con un análisis detallado de los efectos adversos relacionados con el medicamento.

En conclusión, los análogos de la somatostatina son agentes que pueden coadyuvar al manejo de las fístulas entero-cutáneas según la información obtenida de experimentos clínicos de asignación aleatoria de baja

calidad metodológica. Su uso se indica en los primeros 10 días de tratamiento y puede beneficiar la reducción del gasto de las fístulas entero-cutáneas. Si no se obtiene ningún beneficio después de este tiempo, debe discontinuarse la administración del medicamento.

La tasa de cierre está favorecida por la localización, el gasto, la etiología y las condiciones asociadas, las cuales no son claras en los estudios evaluados, por lo que en la práctica clínica puede variar de forma considerable. No obstante, la información indica que con el uso de la somatostatina o de sus análogos la tasa de cierre puede ser superior que con el placebo en las tres primeras semanas de seguimiento. Este porcentaje incrementa cuando se utiliza de forma conjunta la nutrición parenteral total, especialmente con somatostatina.

Es necesario conducir nuevos estudios que permitan comparar estos agentes contra nuevos análogos, como el lanreótido, en poblaciones específicas, en especial, en casos de fístula entero-cutánea asociada a cirugía (etiología frecuente), y describir el perfil de los efectos adversos de estos medicamentos, aún no completamente dilucidados en los pacientes con dichas fístulas. Igualmente, es necesario evaluar la relación costo-beneficio en estudios diseñados para tal fin.

Conflictos de intereses

Los autores manifestamos no haber tenido ningún conflicto de interés en la realización del presente trabajo de investigación.

Are somatostatin and its analogues (octreotide and lanreotide) useful in the management of patients with enterocutaneous fistulae? Systematic literature review.

Abstract

Introduction. Enterocutaneous fistulae constitute an infrequent but catastrophic complication in the surgical patient. Somatostatin and its analogues (octreotide and lanreotide) are frequently indicated in the management of these fistulae, but variable results have been reported in published clinical experiments.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of somatostatin and its analogues in the management of enterocutaneous fistulae.

Methods. *Systematic review of published clinical experiments comparing somatostatin and its analogues with placebo or other therapeutic modalities in patients with enterocutaneous fistulae. Analysis of quality was made according to the Cochrane Collaboration recommendations. Primary results were: rate of closure, time until closure and reduction of output; secondary results were: morbidity, mortality, length of hospital stay, costs, and quality of life.*

Results. *Eight studies were identified, 172 patients managed with somatostatin or its analogues and 134 patients with placebo or other treatment modalities. Methodologically the studies appear of low quality. Average elapsed time to closure was 10 days with somatostatin or its analogues and the closure rate was superior as compared with placebo. Somatostatin plus total parenteral nutrition demonstrated the highest clinical efficacy (85%). In manner statistically significant, the output of the fistulae diminished with the use of somatostatin or its analogues. Mortality and morbidity results were variable. There is no information on quality of life.*

Conclusions. *Somatostatin and its analogues can be utilized in the management of patients with enterocutaneous fistulae within the first ten days of presentation; however, the information on efficacy appears heterogenous in the different studies that were reviewed. The profile of pharmacological safety in patients with enterocutaneous fistulae should be evaluated in complementary studies.*

Key words: somatostatin; octreotide; fistula; intestinal fistula.

Referencias

- Haffejee AA. Surgical management of high output enterocutaneous fistulae: a 24-year experience. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:309-16.
- Diaz C, Rodríguez G. Experiencia de manejo de los pacientes con fístula gastrointestinal y soporte nutricional en la Clínica San Pedro Claver, 1999. *Lect Nutr.* 2001;8:62-7.
- Cubillos O, Maiz A, Rahmer A, Lobiano S, Herrera F, Quappe G. Fístulas externas del intestino delgado (FEID). *Rev Chil Cir.* 1986;38:318-23.
- González-Pinto I, González EM. Optimizing the treatment of upper gastrointestinal fistulae. *Gut.* 2001;49(Suppl. 4):iv22-31.
- Alivizatos V, Felekis D, Zorbalas A. Evaluation of the effectiveness of octreotide in the conservative treatment of postoperative enterocutaneous fistulas. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1010-2.
- Martineau P, Shwed JA, Denis R. Is octreotide a new hope for enterocutaneous and external pancreatic fistulas closure? *Am J Surg.* 1996;172:386-95.
- Palnaes C, Hegnhøj J, Olsen O. Somatostatin treatment of gastrointestinal fistulae. *Ann Chir Gynaecol.* 1989;78:124-6.
- Draus JM Jr, Huss SA, Harty NJ, Cheadle WG, Larson GM. Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery.* 2006;140:570-6.
- Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Feb 17;2:CD008370.
- Lai EC, Lau SH, Lau WY. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Arch Surg.* 2009;144:1074-80.
- Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg.* 2005;92:1059-67.
- Zeng Q, Zhang Q, Han S, Yu Z, Zheng M, Zhou M, *et al.* Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreatic-duodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas.* 2008;36:18-25.
- Hesse U, Ysebaert D, de Hemptinne B. Role of somatostatin-14 and its analogues in the management of gastrointestinal fistulae: clinical data. *Gut.* 2001;49(Suppl.4):iv11-21.
- Dorta G. Role of octreotide and somatostatin in the treatment of intestinal fistulae. *Digestion.* 1999;60(Suppl.2):53-6.
- Cochrane Collaboration. Fecha de consulta: 13 de agosto 13 de 2010. Disponible en: www2.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf.

16. Jamil M, Ahmed U, Sobia H. Role of somatostatin analogues in the management of enterocutaneous fistulae. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14:237-40.
17. Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 1995;82:638-41.
18. Scott NA, Finnegan S, Irving MH. Octreotide and postoperative enterocutaneous fistulae: a controlled prospective study. *Acta Gastroenterol Belg.* 1993;56:266-70.
19. Sitges-Serra A, Guirao X, Pereira JA, Nubiola P. Treatment of gastrointestinal fistulas with Sandostatin. *Digestion.* 1993;54(Suppl.1):38-40.
20. Nubiola-Calonge P, Badía JM, Sancho J, Gil MJ, Segura M, Sitges-Serra A. Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995), a somatostatin analogue, on small-bowel fistula output. *Lancet.* 1987;2:672-4.
21. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, Konstadoulakis MM. Somatostatin *versus* octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol.* 2004;18:303-6.
22. Gayral F, Champion JP, Regimbeau JM, Blumberg J, Maisonobe P, Topart P, *et al.* Lanreotide digestive fistula. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg.* 2009;250:872-7.
23. Torres AJ, Landa JI, Moreno-Azcoita M, Argüello JM, Silecchia G, Castro J, *et al.* Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas. A multicenter trial. *Arch Surg.* 1992;1:97.
24. Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. Nutrition and enterocutaneous fistulas. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:195-204.
25. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am.* 1996;76:1009-18.
26. Sempe J, Bravo JL, Rementeria JG. Manejo y tratamiento de las fistulas externas del aparato digestivo: análisis de 106 pacientes. *Rev Gastroenterol. (México)*1983;48:31-8.
27. Jiménez CE. Ascitis quilosa: presentación de un caso y revisión de la fisiopatología. *Rev Colomb Cir.* 2004;19:76-84.
28. Neveu R, Fernández R, Buchholtz M, González M, Rodríguez J, Trujillo C, *et al.* Manejo conservador de la fístula quilosa postoperatoria con somatostatina. *Rev Chil Cir.* 2006;58:219-23.
29. Cuadros J. Reporte de caso clínico: síndrome de intestino corto. *Rev Méd Inst Perú Segur Soc.* 1996;5:50-2.
30. Schechter W, Hirshberg A, Chang D, Harris H, Napolitano L, Wexner S, *et al.* Enteric fistulas: Principles of management. *J Am Coll Surg.* 2009;4:484-91.
31. Nubiola P, Badía JM, Martínez F, Gil MJ, Segura M, Sancho J. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue. *Ann Surg.* 1989;210:56-8.
32. Álvarez MC, Fadden DW, Reber HA. Complicated enterocutaneous fistulas: failure of octreotide to improve healing. *World J Surg.* 2000;24:533-8.
33. Rappoport J, Braghetto I, Vogel C, Valenzuela A. Tratamiento de fístulas digestivas con somatostatina. *Rev Chil Cir.* 1991;43:433-7.
34. Belloso R, Souchon E, Adrianza G, Benaim V, Ayala L. Efectividad en el tratamiento de las fistulas: 21 años de experiencia en la Unidad de Soporte Nutricional. *Clín Méd HCC.* 1999;4:75-83.

Correspondencia:
LUIS CARLOS DOMÍNGUEZ, MD
Correo electrónico:
carlos.dominguez@unisabana.edu.co
Bogotá, Colombia