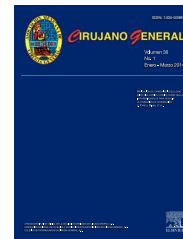




Cirujano General

www.elsevier.es/cirujanogeneral



SERIE DE CASOS

Manejo de fístula pancreática posquirúrgica con un análogo de somatostatina (octreótido LAR)

Luis Ricardo Ramírez González^{a,*}, José Manuel Hermosillo Sandoval^a,
Ruth Arellano Martínez^a, Carlos Adolfo Andrade Ortega^a, Leonora Montes Velázquez^b
y Jorge Antonio Lomelí Muñoz^b

^aDepartamento de Cirugía General, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^bDirección de Educación e Investigación en Salud, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

PALABRAS CLAVE

Fístula pancreática;
Cirugía;
Octreótido LAR

Resumen

Introducción: La prevalencia de fístula pancreática posterior a patología inflamatoria, neoplásica o traumática aun representa un problema en cirugía. El propósito de este estudio fue identificar la utilidad de un análogo de la somatostatina en el cierre de la fístula pancreática.

Material y métodos: En esta cohorte retrospectiva evaluamos a 11 pacientes operados por patología pancreática de origen neoplásico, inflamatorio o traumático, en los últimos 18 meses y que desarrollaron fístula pancreática como complicación quirúrgica. Todos los casos fueron manejados con octreótido *long acting release* (LAR) (Novartis International AG, Basel, Suiza) a dosis de 20 mg por vía intramuscular. Evaluamos: tiempo de cierre de la fístula, estancia intrahospitalaria, clasificación de la fístula por gasto, operación realizada y tipo de cirugía.

Resultados: El rango de edad fue de 16 a 72 años (media 38 años). De los 11 pacientes evaluados, 7 (63%) lograron un cierre de trayecto fistuloso en un rango de 7 a 22 días con una sola dosis de octreótido LAR®, 3 (27,3%) casos necesitaron 2 dosis de octreótido LAR y obteniendo un cierre en rango de entre 45 a 53 días; solamente un (9,1%) paciente requirió 3 dosis, registrando un cierre a los 73 días de haberse documentado la fístula pancreática.

Conclusión: El análogo de somatostatina (octreótido LAR) es una buena alternativa terapéutica en el manejo de fístula pancreática a dosis de 20 mg aplicado por vía intramuscular y demostrando acortamiento en el tiempo de cierre y estancia intrahospitalaria.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia: Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, UMAE Centro Médico Nacional de Occidente, Piso 8. Servicio de Cirugía General, Cirugía Endocrina y Apoyo Nutricional. Calle. Belisario Domínguez # 1000, Guadalajara, Jalisco. (L.R. Ramírez González).
Correo electrónico: luisricardo.rg@hotmail.com

KEYWORDS

Pancreatic fistulae;
Surgery;
Octreotide LAR®

Management of post-surgical pancreatic fistulae with a somatostatin analogue (Octreotide LAR®)

Abstract

Introduction: The prevalence of pancreatic fistulae after inflammatory, neoplastic, and traumatic disorders still represents a problem in surgery. The present study was aimed at assessing the usefulness of a somatostatin analog for pancreatic fistula closure.

Material and methods: Eleven patients who were operated on for neoplastic, inflammatory or traumatic disorders in the last 18 months and developed pancreatic fistulae as a surgical complication were included in this retrospective cohort study. All patients were managed with Octreotide LAR® (Novartis International AG, Basel, Switzerland) 20 mg intramuscularly. The following endpoints were assessed: time to fistula closure, hospital stay duration, classification of fistula based on output, and type of surgery.

Results: Age range was 16 to 72 years (mean, 38 years). Out of 11 evaluated patients, 7 (63%) achieved closure of fistula tract within 7-22 days with a single dose of octreotide LAR®, three (27.3%) patients required 2 doses of octreotide and achieved closure within 45-53 days. Only one patient (9.1%) required 3 somatostatin doses, with closure being documented 73 days after fistula diagnosis.

Conclusion: A somatostatin analogue (Octreotide LAR®) is a good therapeutic alternative in the management of pancreatic fistulae when prescribed at doses of 20 mg intramuscularly, and results in closure time shortening and a shorter hospital stay.

© 2014 Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Una fístula es una comunicación entre dos tejidos epitelizados, no se habla de tiempo, cantidad, ni tipo de contenido. Sin embargo, es evidente que para que exista una fístula pancreática debe existir secreción de la glándula en el material drenado. Por lo que se considera que una adecuada definición de fístula pancreática es «aquella fístula que presenta una salida de secreción pancreática persistente de 30 a 50 cc después del quinto al séptimo día posquirúrgico y/o concentraciones de amilasa (> 500 UI o 1.000 U/l) (más de 3 veces la amilasemia) importantes en el líquido de drenaje»¹. La prevalencia de las fístulas pancreáticas postrauma, en general, fue del 13%². Su tratamiento es conservador, consistiendo en la administración de líquidos, electrolitos y nutrición parenteral³.

Los agentes colinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica o el glucagón se han mostrado ineficaces⁴. Estudios no controlados^{3,5,6} han descrito una disminución del gasto de la fístula y del tiempo de cierre de la misma con la utilización de octreótido *long acting release* (LAR) (Novartis International AG, Basel, Suiza). Aunque se han administrado dosis variables, la dosis óptima de octreótido LAR en esta indicación ha sido de 50 mg por vía subcutánea 2 veces al día⁷. Sin embargo, las fístulas secundarias a la obstrucción ductal no responderán probablemente a octreótido LAR, en cuyo caso la única alternativa seguirá siendo la quirúrgica⁸. El propósito de este estudio fue documentar la utilidad de octreótido LAR en el cierre de las fístulas pancreáticas de pacientes postoperados de patología pancreática.

Material y métodos

En esta cohorte retrospectiva, estudiamos a todos los pacientes operados por patología pancreática maligna, inflamatoria aguda y traumática, que desarrollaron fístula pancreática en los últimos 18 meses en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades, en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (UMAE, HE, CMNO, IMSS). En todos los casos, investigamos la utilidad de un análogo de la somatostatina, octreótido LAR (Novartis International AG, Basel, Suiza) que se administró a dosis de 20 mg vía intramuscular. Las variables investigadas en este estudio fueron: variables demográficas, tipo de cirugía realizada, tiempo de aparición de la fístula, clasificación de fístula por gasto, tiempo de cierre de fístula y la estancia intrahospitalaria. Los resultados en este trabajo se expresan como números crudos y promedio \pm desviación estándar (DE). Este protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de investigación y ética hospitalaria.

Somatostatina octreótido LAR

Este análogo sintético inhibe la estimulación del páncreas y la secreción exocrina; puede ser útil para controlar las fístulas internas y externas, acelera el cierre y limita las pérdidas de electrolitos y proteínas mientras se controla la fístula. El octreótido LAR actúa a distintos niveles del organismo en función de la presencia de receptores de somatostatina distribuidos en todo el trayecto gastrointestinal, desde el estómago hasta el colon; encontrándose altas con-

centraciones en el antro gástrico, el duodeno y las células pancreáticas. Por su acción inhibitoria, el octreótido LAR incide en las secreciones biliares, pancreáticas y gastrointestinales, reduce el flujo sanguíneo esplácnico, sin aumentar la presión arterial sistémica¹², provocando una disminución significativa de la absorción intestinal¹³. Adicionalmente, suprime en forma completa la motilidad gastrointestinal, aún a bajas dosis, en pacientes sanos y en pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison^{14,15}. También reduce significativamente la insulina y el glucagón; observando igualmente una disminución en el flujo y la secreción de ácidos biliares.

Resultados

Se evaluó a 11 pacientes que desarrollaron fístula pancreática como complicación de procedimiento quirúrgico a nivel de páncreas, de los cuales el rango de edad osciló entre los 16 y 72 años, con una edad media \pm DE de $38,18 \pm 17,51$ años (fig. 1). Con respecto al género, 7 (63,6%) de los pacientes pertenecían al género masculino y 4 (36,4%) al género femenino. Se continuó su seguimiento de forma ambulatoria por un periodo de 90 días posterior a su egreso hospitalario.

Respecto a la población incluida en esta corte retrospectiva, se presentaron los siguientes diagnósticos de ingreso al hospital (fig. 1): el diagnóstico más frecuente fue origen neoplásico en 6 pacientes (54,5%) (fig. 2), dentro de los cuales destacaban: tumor de cabeza de páncreas (2 casos), adenoma papilar (2 casos), pseudoquistes de páncreas (un caso),

tumores quísticos en cuerpo y cola de páncreas (un caso). La segunda causa fue traumatismo pancreático (3 casos) (27,3%), dándoles una clasificación grado III según la ATST. La tercera causa de ingreso hospitalario fue de origen inflamatorio (2 casos, 18,2%), clasificados como pancreatitis agudas graves de origen idiopático, con clasificación tomográfica de Balthazar D y E.

Los pacientes fueron incluidos en 4 diferentes grupos, dependiendo del tipo de cirugía realizada; en el primer grupo se realizó un procedimiento de Whipple con preservación pilórica en 4 (36,4%) de los casos con diagnóstico de ampuloma y de tumor de cabeza de páncreas; en el segundo grupo encontramos a sujetos a los que se les realizó pancreatectomía subtotal (4 casos) (36,4%) con algún procedimiento agregado (que no en todos los casos se realizó), dentro de los cuales se realizaron 3 esplenectomías y solo una resección de colon transversal con anastomosis transversa-descendente, término-terminal en los casos de pacientes traumatizados; en el tercer grupo encontramos a los pacientes a los que se les realizó laparotomía exploradora con lavado y drenaje de cavidad (2 casos) (18,2%) por diagnóstico de enfermedad inflamatoria de páncreas en los 2 casos y solo uno de estos había desarrollado un absceso pancreático por lo cual se practicó drenaje de éste. En el cuarto grupo encontramos a un paciente (9,1%) al cual se le realizó necrosectomía de parénquima, secundaria a pancreatitis aguda grave con clasificación tomográfica Balthazar E, aparte de una evolución tórpida.

Se realizó un análisis de cuáles intervenciones quirúrgicas fueron de manera urgente y cuáles de forma electiva con previa preparación prequirúrgica, ya fuera con nutrición parenteral previa, preparación intestinal o alguna otra medida inherente al diagnóstico y procedimiento que se realizaría en cada paciente, encontrándose que 5 de los 11 procedimientos (45,5%) realizados se consideraron electivos y 6 (54,5%) fueron procedimientos de carácter urgente; debido a los pacientes politraumatizados o una evolución tórpida en su estancia intrahospitalaria, como en el caso de los diagnósticos por pancreatitis aguda grave. El 100% de los pacientes desarrolló fístula pancreática posterior al evento quirúrgico; se tomaron como referencia los días posquirúrgicos respecto a la aparición de la fístula pancreática, y de igual forma su confirmación con alguno de los medios diagnósticos ya comentados con anterioridad.

Respecto a los días posquirúrgicos para la aparición de la fístula pancreática, se encontraron en un rango de los 2 hasta los 21 días posquirúrgicos (independientemente del procedimiento realizado), con una media \pm DE de $6,82 \pm 5,58$ días, siendo en el caso de pancreatitis postraumática donde, a los 2 días posteriores en que se realizaron el lavado y el drenaje de cavidad, se tiene la aparición de secreción de jugo pancreático a través de los drenajes; por otra parte, el caso de aparición hasta los 21 días de la fístula pancreática se encontró en uno de los pacientes con diagnóstico de tumor de cabeza de páncreas, donde se practicó un procedimiento de Whipple con preservación pilórica.

El método diagnóstico más utilizado para confirmar la aparición de la fístula pancreática como complicación fue el citoquímico de la secreción a través de los drenajes (9 casos) (81,1%), encontrando niveles de amilasa en un rango de 2.500 UI/dl hasta 22.000 UI/dl. Otros de los métodos uti-

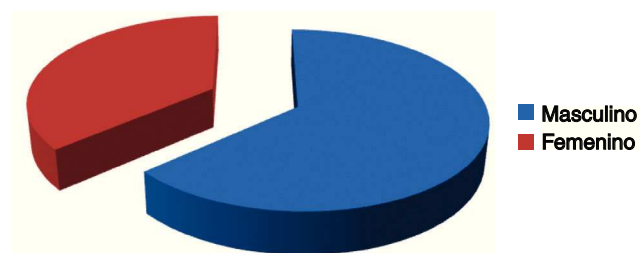


Figura 1. Género de población estudiada

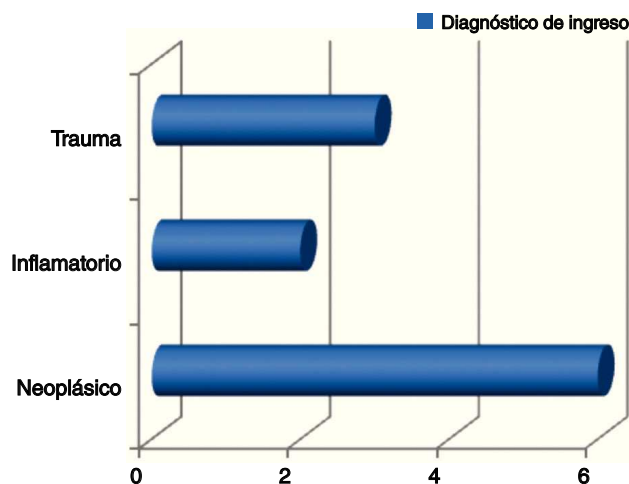


Figura 2. Diagnósticos de ingreso de pacientes.

lizados fueron fistulografía, realizada en uno de los casos (9,1%) y mediante tomografía computarizada de abdomen, también en uno de los casos (9,1%) (fig. 3).

En el caso del paciente con el diagnóstico de traumatismo pancreático de grado III se realizó el diagnóstico con la fistulografía y se le practicó una pancreatectomía distal con esplenectomía. La tomografía computarizada de abdomen con medio de contraste por vía intravenosa se realizó en el paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda grave clasificación de Balthazar D, debido a una evolución tórpida coincidente con la presencia de una fístula pancreática al segundo día posquirúrgico (fig. 4).

Otro parámetro que se evaluó en la evolución de estos pacientes fue el volumen de gasto de la fístula cuantificándose cada 24 h, en bolsas colectoras, considerándose un parámetro tanto de diagnóstico como de pronóstico. Se clasificó a los pacientes en 4 grupos; en el primer grupo se consideraron todos aquellos pacientes con un gasto inicial (posterior a su diagnóstico) de volúmenes menores de 50 cc por día, sin encontrar un paciente de este grupo; en el grupo 2 se incluyó a los pacientes con gastos < 100 cc por día, incluyendo 5 casos (45,5%). En el tercer grupo se incluyó a los pacientes con gastos iniciales de < 200 cc cada 24 h, con 3 casos (27,3%) y el cuarto grupo se considera como fístulas de alto gasto por tener volúmenes > 200 cc cada 24 h en donde se incluyó a 3 casos (27,3%) (fig. 5).

Los casos en los que se encuentran fístulas pancreáticas consideradas de alto gasto (>200 cc cada 24 h) fueron aquellos con tumor quístico de cuerpo y cola de páncreas, en

donde se realizó una pancreatectomía subtotal detectada al sexto día posquirúrgico por medio de citoquímico; el segundo caso fue con diagnóstico de ampuloma, posterior a la realización de pancreatoduodenectomía con preservación pilórica, con gastos por drenajes que alcanzaron hasta los 300 cc, confirmándose formación de trayecto fistuloso mediante citoquímico en el día 11 posquirúrgico; el último de los casos tenía un diagnóstico de trauma pancreático de grado III, donde se realizó una pancreatectomía distal con esplenectomía, con gastos promedios de 200 a 250 cc por día, teniendo confirmación diagnóstica el séptimo día posquirúrgico mediante citoquímico.

Con respecto al apoyo nutricional que recibieron los pacientes, el 100% de los casos fueron considerados para nutrición parenteral de acceso central. No se cuenta con registro de la cantidad de kilocalorías o el contenido del bolo de nutrición; sin embargo, todos contaban con protocolo completo para nutrición parenteral central, cumpliendo más de 2 semanas de esta. No se registró alguna por acceso periférico.

En algunos de los pacientes se utilizó nutrición enteral, mientras se tenía el cierre del trayecto fistuloso (fig. 6). En 6 casos se administró nutrición mixta, ya fuera mediante sonda nasogástrica, sonda nasoyeyunal o por simple vía oral. La sonda nasoyeyunal se utilizó en 3 de los casos (27,3%), mediante sonda nasogástrica en 2 casos (18,2%) y solamente se utilizó la vía oral en uno de los casos (9,1%); se tiene el registro de dietas poliméricas a través de sonda nasoyeyunal o sonda nasogástrica, el paciente con apoyo nutricional por

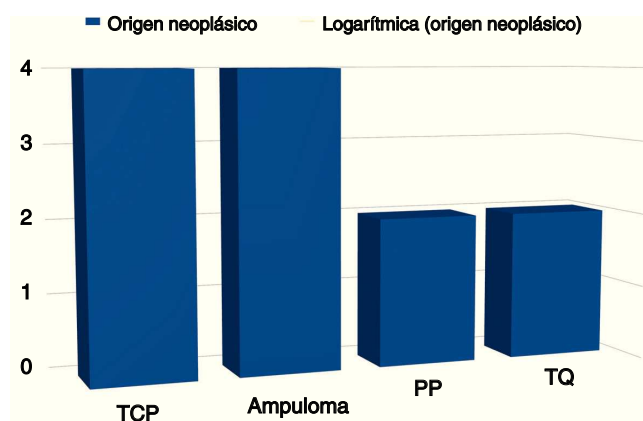


Figura 3. Diagnóstico de origen neoplásico.

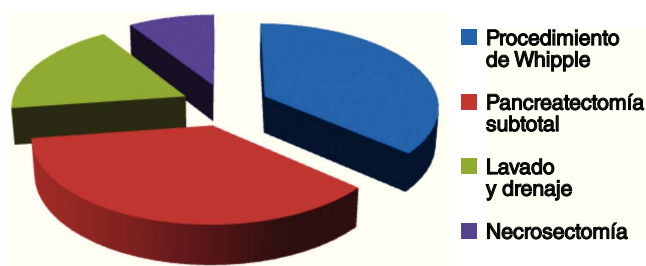


Figura 4. Procedimientos realizados.

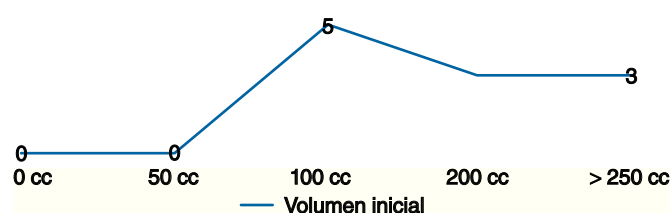


Figura 5. Volumen inicial de gasto de fístula.

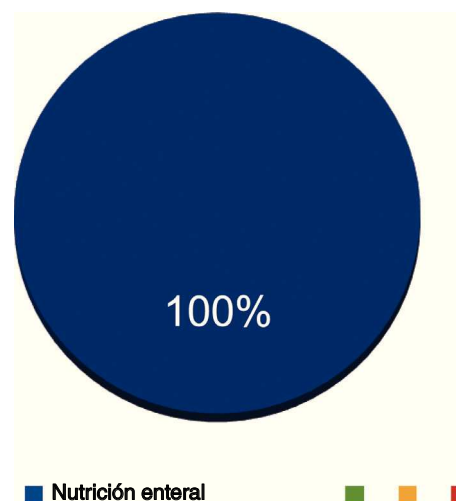


Figura 6. Pacientes que recibieron nutrición vía enteral. SNG: sonda nasogástrica; SNY: sonda nasoyeyunal.

vía oral solo mediante líquidos claros; tenían el diagnóstico de adenoma ampular con la realización de procedimiento de Whipple con preservación pilórica, aparentemente iniciada al séptimo día posquirúrgico en el cual se detectó la fístula pancreática hasta el día 21 de su posquirúrgico con gastos menores de 100 cc al día. En el resto de los pacientes, se reinició la nutrición por vía enteral al menos una semana previa a su egreso hospitalario, sin contarse con registro de qué tipo de nutrición se le proporcionó.

Con respecto al apoyo farmacológico que se dio a todos los pacientes para el manejo de las fistulas, fue el octreótido LAR, con una frecuencia de aplicaciones casi constante. El número de aplicaciones de octreótido LAR que se administraron a los 11 pacientes fue: con solo una aplicación en 7 de los casos (63,6%), en 2 ocasiones en 3 de los casos (27,3%) y solo un paciente (9,1%) que requirió 3 aplicaciones de octreótido LAR. En los pacientes que recibieron solo una aplicación, se tuvo un cierre de trayecto fistuloso en un rango de 7 hasta 22 días; en los pacientes que tuvieron al menos 2 aplicaciones, el cierre fistuloso se tuvo en un rango de 45 hasta 53 días de haber sido diagnosticada la fístula, y en el paciente que recibió 3 dosis de octreótido LAR se registró su cierre a los 73 días de haberse documentado la fístula pancreática.

Los casos en que se aplicó en 2 ocasiones el octreótido LAR fueron, el primero de ellos, el caso ya comentado de adenoma ampular, con la aparición de la fístula hasta las 21 días, con un gasto inicial < 100 cc por día; la primera aplicación se realiza a los 3 días posteriores a la confirmación de trayecto fistuloso; se decide aplicar la segunda dosis debido a persistencia de un gasto < 50 cc por día, teniendo un cierre de esta a los 53 días de diagnosticada. El segundo caso con diagnóstico de tumor quístico de cuerpo y cola de páncreas, con detección de fístula al séptimo día posquirúrgico y gastos < 100 cc por día en promedio, y aplicándose octreótido LAR de depósito en su primera dosis a los 14 días de su confirmación; la segunda aplicación exactamente se valoró a los 28 días, manteniendo gastos menores de 10 cc por día, teniendo el cierre fistuloso registrado a los 48 días. El tercer caso contaba con diagnóstico de pancreatitis aguda grave con formación de absceso pancreático, con trayecto fistuloso detectado al quinto día posquirúrgico, presentando gastos < 100 cc, aplicándose la primera dosis 8 días posteriores a la confirmación diagnóstica de la fístula pancreática; se valoró a los 30 días de forma ambulatoria y aun presentaba un gasto indicativo de material pancreático < 20 cc, por lo que se decidió una nueva aplicación, teniendo cierre a aproximadamente 45 días después de haberse detectado esta complicación.

En el caso que recibió 3 aplicaciones contaba con diagnóstico de traumatismo pancreático de grado III; se le practicó una pancreatectomía distal con esplenectomía, con volúmenes por fístula de, aproximadamente, 200 cc por día, diagnosticándose la formación del trayecto fistuloso a los 7 días posquirúrgicos mediante citoquímico y teniendo la primera aplicación a los 5 días posteriores de haberse diagnosticado la fístula pancreática; se egresó del medio hospitalario contando con 34 días de estancia intrahospitalaria, manejándose de forma ambulatoria cada 28 días. En la primera valoración presentaba gastos < 100 cc, decidiéndose la segunda aplicación; en su segunda visita ambulatoria, presentaba gastos de aproximadamente 50 cc, por lo cual se

decidió la tercera aplicación, teniendo un cierre de trayecto registrado hasta el día 73 de diagnosticada la fístula pancreática.

Con respecto a las complicaciones asociadas a la aplicación de octreótido LAR y los efectos adversos asociados que pudieran haber presentado los pacientes, en el 100% de los casos no refirieron haber presentado sintomatología alguna y en el seguimiento ambulatorio que se les dio en los 90 días posteriores a su egreso no se reportaron alteraciones en pruebas de laboratorio ni de gabinete; incluso con el paciente con 3 aplicaciones de octreótido LAR de depósito no se reportó ninguna complicación desde el punto de vista clínico ni en los exámenes de laboratorio.

Durante la estancia intrahospitalaria total de los pacientes, los resultados nos dan un rango desde los 21 días hasta 57 días, aproximadamente, en los que requirió atención médica intrahospitalaria, con una media \pm DE de $33,45 \pm 10,949$ días. Se reportó que 4 de los pacientes (36,4%) requirieron estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, debido a complicaciones a nivel pulmonar, sobre todo en el posquirúrgico mediato, con una estancia en un rango de los 7 hasta los 23 días, con una estancia media de $4,45 \pm 7,353$ días registrados.

Discusión

La formación de fístulas gastrointestinales así como pancreáticas se considera una de las mayores complicaciones que se pueden presentar en la cirugía abdominal y están asociadas a una elevación en la tasa de morbilidad y mortalidad en las complicaciones posquirúrgicas. La utilización de la nutrición parenteral total es uno de los mayores avances que se ha tenido en este campo, mejorando las tasas de cierre fistular espontáneo de un 10 hasta un 70%, y disminuyendo las tasas de mortalidad de un 16 hasta un 62%⁴.

Existen muchos ensayos clínicos que han mostrado la utilidad del octreótido LAR para la prevención o el tratamiento de las fístulas pancreáticas posquirúrgicas y está demostrado que este análogo de la somatostatina inhibe la secreción pancreática bloqueando la liberación de serotonina, la secreción de gastrina y múltiples hormonas digestivas que nos ayudan a prevenir alguna fuga pancreática, y/o a controlar los gastos de las fístulas pancreáticas cuando ya están establecidas. Los resultados obtenidos en otros ensayos clínicos, al igual que en nuestra serie, demuestran que existen indicaciones precisas de su uso. En la literatura mundial no se cuenta con algún estudio o al menos una serie de casos donde se utilice el octreótido de depósito; por tal motivo, solo podemos comparar nuestros resultados con los del octreótido de aplicación subcutánea e intravenosa.

En esta serie de casos se demuestra que la aplicación del octreótido LAR es efectiva para el manejo de fístula pancreática, y que en todos los casos se favoreció el cierre y se controlaron los gastos de la fístula desde su aplicación, así como la facilidad de administrar evitando la aplicación continua cada 8 o 12 h por vía subcutánea y, de igual manera, acortando la estancia intrahospitalaria en este grupo de pacientes.

En el presente estudio, se manejaron todos los casos con octreótido LAR 20 mg por vía intramuscular en la mayoría de los pacientes y se requirió de una sola aplicación. Solo

en un paciente se necesitó de 3 dosis para el cierre de la fístula. En ninguno de los casos se registró alguna complicación relacionada a la administración de octreótido LAR. Aún es necesario tener mayor experiencia en la utilización de octreótido de depósito en este rubro y, por el momento, no contamos con los suficientes datos ni ensayos clínicos para definitivamente dejarla como una posible opción terapéutica de elección.

Conclusiones

El análogo de somatostatina (octreótido LAR) es una buena alternativa terapéutica en el manejo de fístula pancreática a dosis de 20 mg aplicada por vía intramuscular. Demostró disminución en el tiempo de cierre y la estancia intrahospitalaria.

Bibliografía

1. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR. Páncreas. En: Schwartz, editor. Principios de cirugía. 9.ª ed. Vol. 2. Mc Graw Hill; 2010; p. 1003-1123.
2. Steer ML. Páncreas exocrino. Sabiston: textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice. 18.ª ed. Saunders Elsevier; 2007. p. 1254-1289.
3. Lansden FT, Adams DB, Anderson MC. Treatment of external pancreatic fistulas with somatostatin. *Am Surg*. 1989;55: 695-698.
4. Carballo F, Domínguez E, Fernández-Calvet L, Martínez-Pancorbo C, García A, De la Morena J. Is somatostatin useful in the treatment of acute pancreatitis? A metaanalysis. *Digestion*. 1991;49:12-13.
5. Harwood DJ, Girotti MJ. Octreotide acetate to treat pancreatic fistula. *Can J Hosp Pharm*. 1992;45:248-250.
6. Prinz RA, Pickleman J, Hoffman JP. Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with a somatostatin analog. *Am J Surg*. 1988; 155:36-42.
7. Anand BS, Goodgame R, Graham DY. Pancreatic resection in man: effect of fasting, drugs, pancreatic enzymes, and somatostatin. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:267-270.
8. Saari A, Schroder T, Kivilaakso E, Kalima T, Lempinen M. Treatment of pancreatic fistulas with somatostatin and total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:859-862.
9. Yeo C, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2000;232:419-429.
10. Lowy A, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, et al. Prospective randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg*. 1997;226:632-641.
11. Avgerinos A, Armonis A, Raptis S. Somatostatin and octreotide in the management of acute variceal bleeding. *Hepato-Gastroenterology*. 1995;42:145-150.
12. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995;117:26-31.
13. Nubiola-Calonge P, Badia 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;2:672-673.
14. Stolk MF, van Erpecum KJ, Koppeschaar HP, Samson M, Smount AJ, Akkermans LM, et al. Van Berge-Henegouwen. *Gut*. 1995;36: 755-760.
15. Maes BD, Ghoss YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeers PJ. Influence of octreotide on the gastric emptying of solids and liquids in normal healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9: 11-18.