

Efectos del análogo de somatostatina SMS 201-995 sobre el riñón del cirrótico

C. Bernis, P. Robledo *, A. Gómez-Pan **, C. García-Cantón, B. Rincón, J. A. Sánchez-Tomero, G. Barril, R. Moreno-Otero *, J. M. Pajares * y J. A. Traver

Servicios de Nefrología, Digestivo * y Endocrinología **. Hospital de la Princesa

RESUMEN

Se estudia el efecto del análogo de somatostatina SMS 201-995 en cinco pacientes cirróticos descompensados con oliguria, ascitis y baja excreción de sodio urinaria. La infusión del análogo a dosis de 40 µg/h/24 horas indujo un aumento significativo de la diuresis y del aclaramiento de creatinina; sin que se modificasen sustancialmente la excreción fraccional de sodio, el aclaramiento de agua libre, la renina, la aldosterona ni la tensión arterial. Estos hechos podrían ser debidos a una redistribución del flujo arterial del área esplácnica a la renal. No se observaron efectos secundarios. El SMS 201-995 puede ser un fármaco prometedor en el difícil manejo de los problemas renales del cirrótico.

Palabras clave: **SMS 201-995. Cirrosis. Aclaramiento de creatinina. Oliguria.**

SOMATOSTATIN ANALOGUE SMS 201-995 EFFECTS ON THE CIRROTIC KIDNEY

SUMMARY

The effect of a somatostatin analogue SMS 201-995 was studied in five cirrhotic patients with ascitis, oliguria and low urine sodium. The infusion of 40 µg/h/24 h produced a significant increase in urine volume and in creatinine clearance. No significant changes in renine, aldosterone, free water clearance or urinary sodium excretion were noted. The present finding suggest an increase in glomerular filtration rate and urine volume that could be a consequence of redistribution of arterial blood flow from the splacnic vascular bed to the renal circulation. The SMS 201-995 may be useful in the management of renal abnormalities complicating liver cirrhosis.

Key words: **SMS 201-995. Cirrhosis. Creatinine clearance. Oliguria.**

Correspondencia: Dra. C. Bernis.
Servicio de Nefrología.
Hospital de la Princesa.
Diego de León, 62.
28006 Madrid.

Introducción

En los pacientes cirróticos encontramos frecuentemente, asociados a la aparición de ascitis y edemas, trastornos de la función renal, con disminución del filtrado glomerular, oliguria, retención de sodio y alteraciones en la excreción de agua¹⁻³. Se ha planteado el posible papel de la somatostatina⁴⁻⁵ en estas alteraciones, y más recientemente el de su análogo el optapéptido SMS 201-995⁶, al

que se ha atribuido una acción más prolongada, una mayor actividad⁷⁻⁹ e incluso propiedades distintas, como la inducir un aumento del filtrado glomerular⁹⁻¹¹.

Material y métodos

Estudiamos en cinco pacientes cirróticos descompensados el efecto de una infusión intravenosa de SMS 201-995 (Sandostatin) a una dosis de 40 µg/h.

Las características de los pacientes pueden verse en la tabla I. Todos ellos mostraban ascitis a la exploración física, oliguria con diuresis inferior a los 500 ml/24 h, eliminaciones urinarias de sodio inferiores a 20 mM/l. Ninguno presentaba encefalopatía, sangrado activo, hepatoma, insuficiencia cardíaca o signos de infección. En la semana previa al inicio del estudio no recibieron diuréticos ni se realizó paracentesis evacuadora. Seguían, desde una semana antes y durante el estudio una dieta hiposódica (80 mEq/día) y restricción de agua a 800 cc/24 h. No recibieron ninguna otra medicación. Todos los pacientes aceptaron el tratamiento tras ser informados.

El estudio duró tres días. El primero, basal, se tomó como control; el segundo, experimental, fue en el que se realizó la infusión de la SMS 201-995; y el tercero se tomó como recuperación. Los pacientes recibieron los tres días la misma infusión de líquidos intravenosos: 500 cc de glucosado al 5%. Esta infusión sirvió como vehículo para la SMS 201-995 a dosis de 40 µg/h durante el segundo día. Cada día se determinó en sangre y orina creatinina, sodio, potasio, glucemia, osmolaridad, Ccr, EFNa, CH₂₀, así como renina y aldosterona. Las extracciones se realizaron en la última hora de infusión, bien del suero limpio, bien del suero con SMS 201-995.

Se recogieron peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca y diuresis los tres días.

Los valores se expresan como media más menos desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante el test de Student para datos pareados.

Resultados

El resumen de los resultados para diuresis, aclaramiento de creatinina, excreción fraccional de sodio, aclara-

miento de agua libre, renina y aldosterona podemos verlos en la tabla II. Observamos un aumento significativo de la diuresis (fig. 1) y del aclaramiento de creatinina (fig. 2), sin que se modificasen de forma significativa la excreción fraccional de sodio, el aclaramiento de agua libre, la renina ni la aldosterona. Las glucemias no variaron (110 ± 19 mg/dl; 118 ± 20 ; 115 ± 23 ; pNS), ni el sodio en sangre ($137 \pm 3,3$ mM/l; $136,6 \pm 2,7$; $135,6 \pm 2,3$; pNS), ni el sodio urinario (10 ± 5 mM/l; $33,4 \pm 28$; $37,4 \pm 30$; pNS), ni la osmolaridad urinaria (870 mOsm/kg ± 87 ; 784 ± 217 ; 708 ± 201), si bien los dos últimos parámetros parecían tener una tendencia al cambio. No se encontraron efectos secundarios, siendo la infusión bien tolerada. La tensión arterial media se mantuvo (82 ± 8 ; $80,4 \pm 10$; $82,4 \pm 10,4$; pNS), al igual que el peso ($67,5 \pm 18$; $67,2 \pm 17,9$; $67,3 \pm 17,8$; pNS).

Discusión

La infusión intravenosa continua de SMS 201-995 en nuestros pacientes cirróticos descompensados indujo un aumento de la diuresis junto con un aumento del aclaramiento de creatinina. No encontramos cambios importantes en la osmolaridad urinaria ni en el aclaramiento de agua libre. A nivel experimental en perros se ha descrito un aumento de la diuresis sin aumento del aclaramiento, tanto para la somatostatina como para el análogo SMS 201-995^{5,8}, que se ha explicado por una acción anti-ADH¹²⁻¹⁴. Sin embargo, en estudios clínicos en cirróticos con ascitis y diuresis entre 500 y 800 cc/24 h, a los que se administran unas infusiones agudas de SMS de dos horas, se ha encontrado un efecto menos claro anti-ADH y un aumento del aclaramiento de creatinina¹⁰. También se ha descrito un cambio de la hemodinámica en el área esplácnica con redistribución de flujo arterial hacia el área renal¹⁵. Se ha atribuido una capacidad a la somatostatina y a su análogo para inhibir la angiotensina y el sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁶, pero en nuestros pacientes, al igual que en un grupo de pacientes diabéticos tratados con SMS 201-995, la renina y aldosterona no se modificaron en relación con la infusión¹⁷.

El aumento de diuresis producido por la SMS aparece en principio relacionado con el aumento del aclaramien-

Tabla I. Características de los pacientes

	Sexo	Etiología	Edad	Bil.	GOT	GPT
Paciente 1.....	V	Etílica	32	1,7	72	40
Paciente 2.....	V	Etílica	67	0,4	20	37
Paciente 3.....	V	Virus B	68	1,6	147	60
Paciente 4.....	V	Etílica	71	5,4	123	67
Paciente 5.....	V	Etílica	75	1,6	17	15

Tabla II. Resultados

	Diuresis ml/24 h	Ccr ml/m	EFNa %	CH ₂₀ ml/m	Renina ng/ml/h	Aldosterona pg/ml
Basal.....	360 ± 50	61 ± 16	0,015 $\pm 0,005$	- 0,45 $\pm 0,11$	4 $\pm 1,8$	272 ± 67
Experimental.....	628* ± 80	98* ± 27	0,03 $\pm 0,15$	- 0,66 $\pm 0,18$	5,5 $\pm 2,5$	359 ± 90
Recuperación.....	300 ± 44	59 ± 11	0,06 $\pm 0,1$	- 0,29 $\pm 0,5$	4,4 ± 1	187 ± 43

* p < 0,05 (respecto a basal y a recuperación).

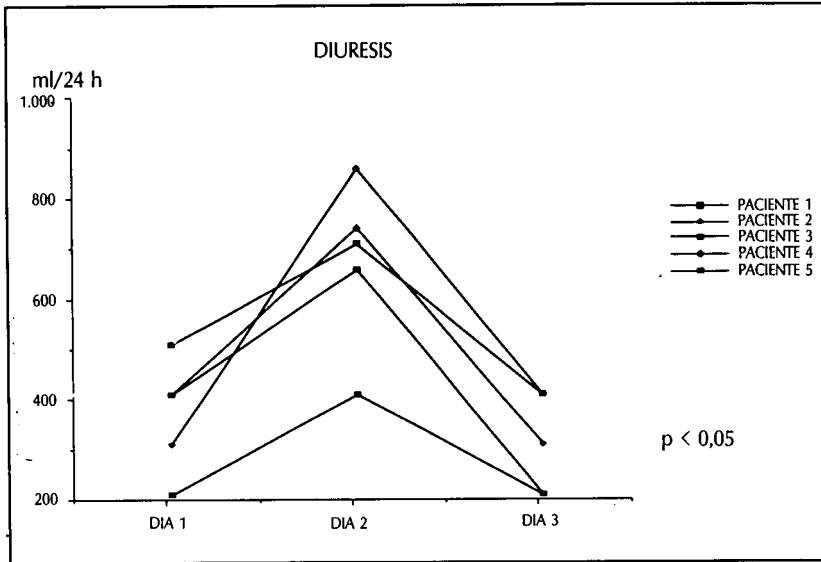


Fig. 1.

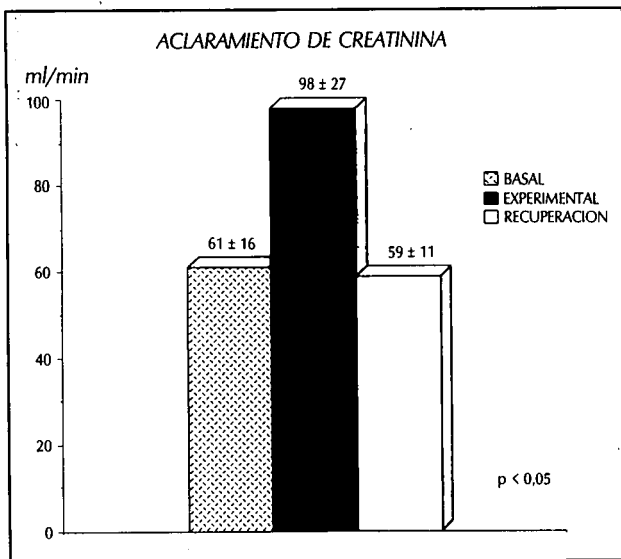


Fig. 2.

to de creatinina, y éste, a su vez, podría estar causado por un mayor aporte de flujo arterial al riñón gracias a una redistribución del área esplácnica a la renal, sin que puedan descartarse otros factores. La interpretación no es sencilla por la compleja patogenia de las alteraciones renales del cirrótico^{2,3}; sin embargo, el hallazgo de un aumento de la diuresis y del aclaramiento podría tener implicaciones clínicas en un futuro. Es de destacar que el fármaco es bien tolerado y existe experiencia de su uso en otras áreas de la medicina^{6, 18, 20}. No obstante, su uso crónico puede no estar exento de problemas. Se ha descrito su relación con esteatorrea e hiperoxalosis²¹, así como la necesidad de un control de la glucemia por su antagonis-

mo con la insulina^{7, 17, 19}. Sus interacciones con otros fármacos se conocen poco, pero parece inducir una disminución de los niveles de ciclosporina y de cimetidina²². Es, en cualquier caso, un fármaco a tener en cuenta en el difícil manejo de los problemas renales del cirrótico.

Bibliografía

1. Epstein M: *The kidney in renal disease*, 3.º ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1988.
2. López Novoa JM: Disturbances in renal function associated with hepatic dysfunction. En Bihari D y Neild G (eds.): *Acute renal failure in the Intensive Therapy Unit*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990.
3. Epstein M: Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology*, 89:1415-1425, 1985.
4. Reid JA y Rose JC: An intrarenal effect of somatostatin on water excretion. *Endocrinology*, 100:782-785, 1977.
5. Mountokalakis T y Levy M: Effect of somatostatin on renal water handling in the dog. *Can J Physiol Pharmacol*, 60:655-663, 1982.
6. Bauer M, Briner U, Doefner W y cols.: SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci*, 31:1133-1140, 1982.
7. Gómez-Pan A, Rodríguez Arnao MD y Del Pozo E: Advances in somatostatin research. En Del Pozo E y Flückiger E (eds.): *Dopamine and Neuroendocrine Active Substances*. Academic Press, Londres, 1985.
8. Mountokalakis T y Levy M: Effect of a selective octapeptide analogue of somatostatin on renal water excretion in the dog. *Metabolism*, 34:408-409, 1985.
9. Lemaire M, Azria M, Dannecker R, Marbach P, Schwietzer A y Maurer C: Disposition of sandostatin, a new synthetic somatostatin analogue, in rats. *Drug Metab Dispos*, 17(6):699-703, 1989.
10. Mountokalakis T, Kallivretakis N, Mayopoulou-Symvoulou D y cols.: Enhancement of renal function by long-acting somatostatin analogue in patients with decompensated cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant*, 3:604-607, 1988.
11. Theodorsson E: Regulatory peptides in renal failure: effects and possible pathophysiological role. *Int J Artif Organs*, 13(3):149-161, 1990.
12. Brautbar NBS, Levine JW, Coburn JW y Kleeman CR: Interaction of somatostatin with PTH and AVP: renal effects. *Am J Physiol*, 237:E428-E431, 1979.

13. Vari RC, Freeman RH, Davis JO y Sweet WD: Systemic and renal hemodynamic responses to vascular blockade of vasopressin in conscious dogs with ascitis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 179:192-196, 1985.
14. Ausiello DA, Skorecki KL, Verkman AS y Bonventre JV: Vasopressin signaling in kidney cells. *Kidney Int*, 31:521-529, 1987.
15. Wahren J y Eriksson LS: The influence of a long-acting somatostatin analogue on splanchnic haemodynamics and metabolism in healthy subjects and in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*, 21 (Suppl. 119):103-108, 1986.
16. Rosenthal J, Raptis S, Escobar-Jiménez F y Pfeiffer EF: Inhibition of frusemide-induced hyperreninaemia by growth-hormone release-inhibiting hormone in man. *Lancet*, 1:772-774, 1976.
17. Pedersen M, Christensen S, Christiansen J, Pedersen E, Modensen C y Orskov H: Acute effects of a somatostatin analogue on kidney function in type 1 diabetic patients. *Diabetic Med*, 7(4):304-309, 1990.
18. Wood SN, Kraenzlin ME, Adrian TE y Bloom SR: Treatment of patients with pancreatic endocrine tumours using a new long-acting somatostatin analogue: Symptomatic and peptide responses. *Gut*, 26:438-444, 1985.
19. Del Pozo E, Lamberts SWJ, Steber C y Gómez-Pan A: Effect of a long acting somatostatin analog (SMS 201-995) on glucose homeostasis in type I diabetes and in acromagaly. En Reichlin S (ed.). *Somatostatin*. Raven Press, New York, 1987.
20. Basadonna G, Fox U, Ribaldone G y cols.: The use of SMS 201-995, a somatostatin analog, in pancreas transplantation. *Transplant Proc*, 22(2):602-603, 1990.
21. Ranft K y Eibl-Eibesfeldt B: Enteral hyperoxalosis due to therapy with a somatostatin analog. *Dtsch Med Wochenschr*, 115(5):179-181, 1990.
22. Langraf R, Langraf-Leurs M, Nusser J, Hillebrand G, Illner WD y Land W: Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995) on cyclosporine levels. *Transplantation*, 44(5):724-725, 1987.