

H01CB. INHIBIDORES DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

La somatostatina natural fue identificada inicialmente como un polipéptido de 14 aminoácidos que inhibe la secreción de hormona de crecimiento, de donde le viene el nombre.

De la investigación posterior ha surgido una imagen mucho más compleja. La acción moduladora de la secreción hormonal no se limita a la somatotropina, sino que se extiende a la serotonina, la TSH y una gran variedad de péptidos gastro-entero-pancreáticos: insulina, glucagon, gastrina, secretina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), etc. Modula además la neurotransmisión en el SNC y tiene acción sobre la contractibilidad de l músculo liso, la absorción intestinal y las células activadas del sistema inmunitario.

Esta multiplicidad de acciones se ejerce a través de varios receptores celulares. Se han aislado cinco tipos diferentes de receptores de somatostatina. Tienen bastantes características comunes (entre el 42% y el 60% de la secuencia de AA es idéntica, y la activación de todos resulta en la reducción de la actividad de la adenil-ciclase), pero varían mucho en la distribución en el organismo y en otras acciones celulares adicionales a la inhibición de la adenil-ciclase. Esto es importante porque la somatostatina natural tiene alta afinidad por los cinco tipos de receptores, pero no ocurre lo mismo - como veremos- con los análogos sintéticos que se usan en terapéutica.

La somatostatina natural tiene dos inconvenientes serios para ser usada como medicamento: uno es que la semivida biológica es del orden de dos minutos y tiene que ser administrada como infusión IV continua. El segundo es que la suspensión de la infusión va seguida de un *efecto rebote* con hipersecreción de HGH, insulina y glucagon.

Por este motivo se han desarrollado derivados sintéticos más resistentes a la acción de las peptidasas. El octeótrido y el lanreótrido son octapéptidos. El **octeótrido** es el preparado del grupo más utilizado, ya que puede usarse por vía IV como la somatostatina, pero además se puede administrar por vía SC con semivida de 2 h y duración de la acción de 6 a 12 h. No produce hipersecreción de rebote. El **lanreótrido** es más moderno y se presenta como un medicamento de depósito por vía IM con una duración entre 10 y 20 días.

Por los motivos farmacocinéticos señalados, los derivados sintéticos son preferibles a la somatostatina en la mayoría de las aplicaciones. Hay que tener presente, sin embargo, que la acción sobre los receptores no es uniforme, como se refleja en la Tabla I.

No se sabe mucho sobre las repercusiones clínicas de la distinta afinidad para los receptores. La comparación directa es casi imposible debido a las diferencias farmacocinéticas entre los medicamentos y la baja incidencia de las patologías donde están indicados. Parece bien establecido, por ejemplo, que los derivados sintéticos son inhibidores más potentes de la secreción de HGH que de la de insulina.

TABLA I. AFINIDAD PARA LOS RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

	TIPOS DE RECEPTORES				
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4	Tipo 5
Somatostatina	+	+	+	+	+
Octeótrido	—	+	+	—	+
Lanreótrido	—	+	+	+	+
Localización	Cerebro, riñón, hígado, páncreas, pulmón, yeyuno, estómago.	Cerebro, riñón	Cerebro, páncreas	Cerebro, pulmón	Cerebro, placenta, corazón, pituitaria, suprarrenales, intestino delgado, músculo esquelético

Afinidad: ++ Alta + Moderada — Nula

USOS DE LA SOMATOSTATINA Y ANÁLOGOS

El campo principal de aplicación de estos fármacos reside en el tratamiento de síndromes relacionados con la hipersecreción de los factores hormonales que son regulados fisiológicamente por la somatostatina. La hipersecreción se relaciona generalmente con procesos neoplásicos que afectan a las glándulas productoras. Los más importantes son:

Acromegalia

El octeótrido produce la normalización de la secreción en un 50-75% de los pacientes tratados. Aproximadamente en la mitad de los pacientes que responden ocurre además una reducción del tamaño del tumor. Hay estudios de hasta 10 años que demuestran que no se pierde el control con el tratamiento prolongado.

Este resultado es considerablemente mejor que el tratamiento alternativo con bromocriptina (al que responden sólo un tercio de los pacientes). La combinación con bromocriptina puede ser eficaz en casos que responden mal al octeótrido.

A pesar de todo, el tratamiento básico de la acromegalia sigue siendo quirúrgico. Una razón son los inconvenientes del octeótrido, sobre todo la necesidad de tres inyecciones SC diarias y los efectos adversos, sobre todo la litiasis biliar (incidencia: 20-30% casi siempre asintomática).

La situación está empezando a cambiar con los nuevos preparados de depósito, como el lanreótido, que se administra cada 10-15 días.

Otros tumores pituitarios

La casuística es escasa. En los adenomas hipofisarios que secretan tirotrópina, el octreótido puede reducir significativamente la secreción y normalizar los valores de la tiroxina sérica.

No debe esperarse respuesta satisfactoria, en cambio, en los adenomas que secretan corticotropina (enfermedad de Cushing), ya que no suelen expresar receptores de somatostatina.

Tumores endocrinos del tracto gastrointestinal

Los mejores resultados se obtienen en los VIPomas o tumores hipersecretorios de péptido vasoactivo intestinal (VIP) y en glucagonomas. La diarrea asociada a los VIPomas responde especialmente bien. La sintomatología del síndrome carcinoide puede controlarse muchas veces con dosis de este tipo de preparados. Insulinomas y gastrinomas pueden mejorar también. Sin embargo, a diferencia de los tumores hipofisarios, el efecto en neoplasias digestivas es temporal. Hay que subir la dosis progresivamente y se acaba perdiendo el control del proceso.

Síndrome de descarga ("dumping syndrome").

Se debe a la destrucción de los mecanismos reguladores gastrointestinales tras cirugía gástrica. La causa inmediata es la descarga brusca del contenido gástrico en el duodeno, pero en los signos y síntomas deben intervenir la subsiguiente hipersecreción de insulina y de péptidos de acción intestinal.

El octeótido puede aliviar muchos de los síntomas asociados al síndrome de descarga, tanto en la variedad temprana como la tardía. La diarrea es la excepción principal. Es posible que la administración del medicamento antes de las comidas pueda prevenir el síndrome, pero al ser un fármaco exclusivamente inyectable, es un procedimiento muy incómodo por ser usado rutinariamente.

Cirugía pancreática.

La administración de octeótido en el perioperatorio inhibe la producción de enzimas proteolíticos. Se consigue un descenso modesto, pero significativo, de las complicaciones derivadas de la liberación de dichos enzimas en el organismo (fístula pancreática, etc).

Un grupo de aplicaciones con menos éxito se basa en la propiedad de la somatostatina de reducir el flujo sanguíneo intestinal y hepático. Se ha ensayado sin resultados convincentes en hemorragias gastrointestinales. La utilidad en el tratamiento de episodios hemorrágico en varices esofágicas es controvertido y está todavía por establecer.

Varices esofágicas sangrentes

La somatostatina y sus análogos son usados con frecuencia en el tratamiento de emergencia de cuadros hemorrágicos procedentes de varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática. En general, estos tratamientos no tienen consecuencias sobre la mortalidad de los pacientes, ni sobre la recidivas de los episodios hemorrágicos. No obstante, sí parece que son capaces de reducir modestamente la cantidad de sangre transfundida (una media de 1,2 unidades por paciente). Todo ello hace que esta indicación terapéutica tenga un valor cuestionable.