

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMACIA
DEPARTAMENT DE FARMACIA I TECNOLOGIA FARMACEUTICA
UNITAT DE BIOFARMACIA I FARMACOCINETICA

**ESTUDIO FARMACOCINETICO DE
ANALOGOS DE LA
SOMATOSTATINA**

Josep Maria Cendrós Carreras, 2006

1. INTRODUCCIÓN

INDICE

1.1	CRECIMIENTO	13
1.1.1	TERMINOLOGÍA	13
1.1.2	REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO	13
1.1.2.1	SOMATOSTATINA (SST)	15
1.1.2.2	HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GHRH).....	18
1.1.2.3	GRELINA.....	19
1.1.2.4	HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH).....	19
1.1.2.5	FACTORES DE CRECIMIENTO INSULINOIDES (IGFs)	21
1.2	ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA	29
1.2.1	INDICACIONES TERAPÉUTICAS.....	31
1.2.1.1	ACROMEGALIA.....	31
1.2.1.1.1	SÍNTOMAS Y CAUSAS	32
1.2.1.1.2	DIAGNÓSTICO.....	34
1.2.1.1.3	OPCIONES TERAPÉUTICAS	41
1.2.1.1.4	CRITERIOS DE CURACIÓN	46
1.2.1.1.5	ELECCIÓN DE LA TERAPÉUTICA ADECUADA.....	47
1.2.1.2	TUMORES NEUROENDOCRINOS (NET)	48
1.2.1.2.1	TIPOS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS.....	48
1.2.1.2.2	SÍNTOMAS Y CAUSAS	50
1.2.1.2.3	DIAGNÓSTICO.....	50
1.2.1.2.4	OPCIONES TERAPÉUTICAS	51
1.2.1.2.5	ELECCIÓN DE LA TERAPÉUTICA ADECUADA.....	53
1.2.2	OCTREOTIDE.....	53
1.2.2.1	ESTRUCTURA.....	53
1.2.2.2	RECEPTORES	54
1.2.2.3	FARMACOCINÉTICA	54
1.2.2.3.1	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	54
1.2.2.3.2	ABSORCIÓN	55
1.2.2.3.3	DISTRIBUCIÓN.....	55
1.2.2.3.4	METABOLISMO Y ELIMINACIÓN.....	55
1.2.2.4	ACTIVIDAD FARMACODINÁMICA	56
1.2.3	LANREÓTIDA.....	57
1.2.3.1	ESTRUCTURA.....	57
1.2.3.2	RECEPTORES	58
1.2.3.3	FARMACOCINÉTICA	58
1.2.3.3.1	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	58
1.2.3.3.2	ABSORCIÓN	59
1.2.3.3.3	DISTRIBUCIÓN.....	59
1.2.3.3.4	METABOLISMO Y ELIMINACIÓN.....	59
1.2.3.4	ACTIVIDAD FARMACODINÁMICA	60
1.3	ESCALADO ENTRE ESPECIES	61
1.3.1	BASES FISIOLÓGICAS	62
1.3.1.1	ANÁLISIS DE SIMILITUD.....	65
1.3.2	ESCALADO ENTRE ESPECIES EN FARMACOCINETICA.....	66
1.3.2.1	MODELOS PBPK.....	67
1.3.2.2	APROXIMACIÓN ALOMÉTRICA (ALOMETRIA).....	68
1.3.2.2.1	ACLARAMIENTO	68

1.3.2.2.2	VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN	72
1.3.2.2.3	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN	73
1.3.2.2.4	TIEMPOS FARMACOCINÉTICOS	73
1.3.2.2.5	CONDICIONES DE APLICACIÓN	75
1.3.2.2.6	APROXIMACIÓN POBLACIONAL	76
1.3.2.3	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	76
1.3.2.3.1	ESCALADO ENTRE ESPECIES: ALOMETRIA	77
1.3.2.3.2	ESCALADO ENTRE ESPECIES: TIEMPOS FARMACOCINETICOS	78
1.3.2.3.3	ALOMETRIA EN PROTEINAS TERAPEUTICAS.....	80
1.3.2.3.4	APROXIMACIÓN POBLACIONAL DEL ESCALADO ENTRE ESPECIES.....	81
1.4	REFERENCIAS.....	83

TABLAS

Tabla 1.	Hormonas implicadas en la regulación del crecimiento.	14
Tabla 2.	Principales acciones de la somatostatina.	17
Tabla 3.	Afinidad de los IGF y la insulina para cada receptor.	22
Tabla 4.	Selectividad de la somatostatina y análogos octapéptidos para los diferentes tipos de receptores de la somatostatina ⁴	31
Tabla 5.	Signos clínicos exponentes de un estado acromegálico.	33
Tabla 6.	Sintomatología de la acromegalia.	35
Tabla 7.	Efectos farmacológicos del octreotide.	56

FIGURAS

Figura 1.	Regulación del crecimiento mediado por la hormona del crecimiento (GH) y los factores de crecimiento insulinoideos (IGFs).	14
Figura 2.	Estructura y maduración del precursor peptídico de la somatostatina.	15
Figura 3.	Secuencias de los aminoácidos de las dos formas activas de la somatostatina (SST-28 y SST-14)...	16
Figura 4.	Esquema de la interacción de los IGF's con sus receptores.	23
Figura 5.	Esquema representativo de la acción de las IGFBP proteasas sobre los factores de crecimiento insulinoideos (IGFs).	26
Figura 6.	Modelos para explicar el mecanismo de acción de las IGFBP.	27
Figura 7.	Secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14, la lanreótida y el octreotide.	30
Figura 8.	Principales alteraciones patológicas y bioquímicas causadas por la acromegalia.	41
Figura 9.	Secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14 y el octreotide.	54
Figura 10.	Estructura de la lanreótida.	57
Figura 11.	Secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14 y la lanreótida.....	58
Figura 12.	Representación gráfica de los latidos de corazón por minuto frente al peso (kg) correspondientes a distintos animales de experimentación.	62
Figura 13.	Representación gráfica doble logarítmica de los latidos de corazón por minuto frente al peso (kg) correspondientes a distintos animales de experimentación.	62

A continuación se describen los principales temas implicados durante el desarrollo de esta Memoria: la regulación del crecimiento, las características de los principales análogos de la somatostatina y los métodos de escalado entre especies.

1.1 CRECIMIENTO

La lanreótida es un análogo de la somatostatina que está estrechamente relacionada con el crecimiento somático. Por este motivo, con la finalidad de comprender mejor el mecanismo de acción del fármaco, se describe a continuación los principales procesos implicados en el crecimiento somático. La regulación del crecimiento de los organismos vivos es un sistema complejo en el que intervienen distintos mecanismos gobernados por distintas hormonas generadas por el propio organismo.

1.1.1 TERMINOLOGÍA

La relación de las distintas hormonas, receptores y proteínas de unión implicadas en la regulación del crecimiento de los organismos vivos se detallan a continuación, concretando la terminología que será utilizada en el transcurso de esta Memoria:

- **SST:** somatostatina.
- **SSTR:** receptores de la somatostatina.
- **GHRH:** hormona liberadora de hormona del crecimiento, corresponde a las siglas en inglés "Growth Hormone Release Hormone".
- **GH:** hormona de crecimiento, corresponde a las siglas en inglés "Growth Hormone".
- **GH-BP:** proteínas plasmáticas de unión a la GH, corresponde a las siglas en inglés "Growth Hormone - Binding Proteins".
- **GHR:** receptor de la GH situado en el tejido diana, corresponde a las siglas en inglés "Growth Hormone - Receptor".
- **GHS-R:** receptor secretagogo de la hormona de crecimiento.
- **IGF:** factor de crecimiento insulinoide, corresponde a las siglas en inglés "Insulin-like Growth Factors". Existen dos tipos: IGF-I y IGF-II.
- **IGFBP:** familia de proteínas plasmáticas conocidas como proteínas de unión a IGF, corresponde a las siglas en inglés "Insulin-like Growth Factor Binding Proteins".
- **IGF-R:** receptor de las IGFs, corresponden a las siglas en inglés "Insulin-like Growth Factor - Receptor".

1.1.2 REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO

La regulación del crecimiento de los seres vivos, se conoce como la hipótesis de somatomedinas¹. En la Figura 1, se detalla el esquema propuesto para la regulación del crecimiento, donde se describen el tipo de sustancias implicadas, el nivel de actuación de cada sustancia, las relaciones entre sí, etc.

Por otro lado, en la Tabla 1 se describen las principales hormonas implicadas en la regulación del crecimiento y su mecanismo de acción.

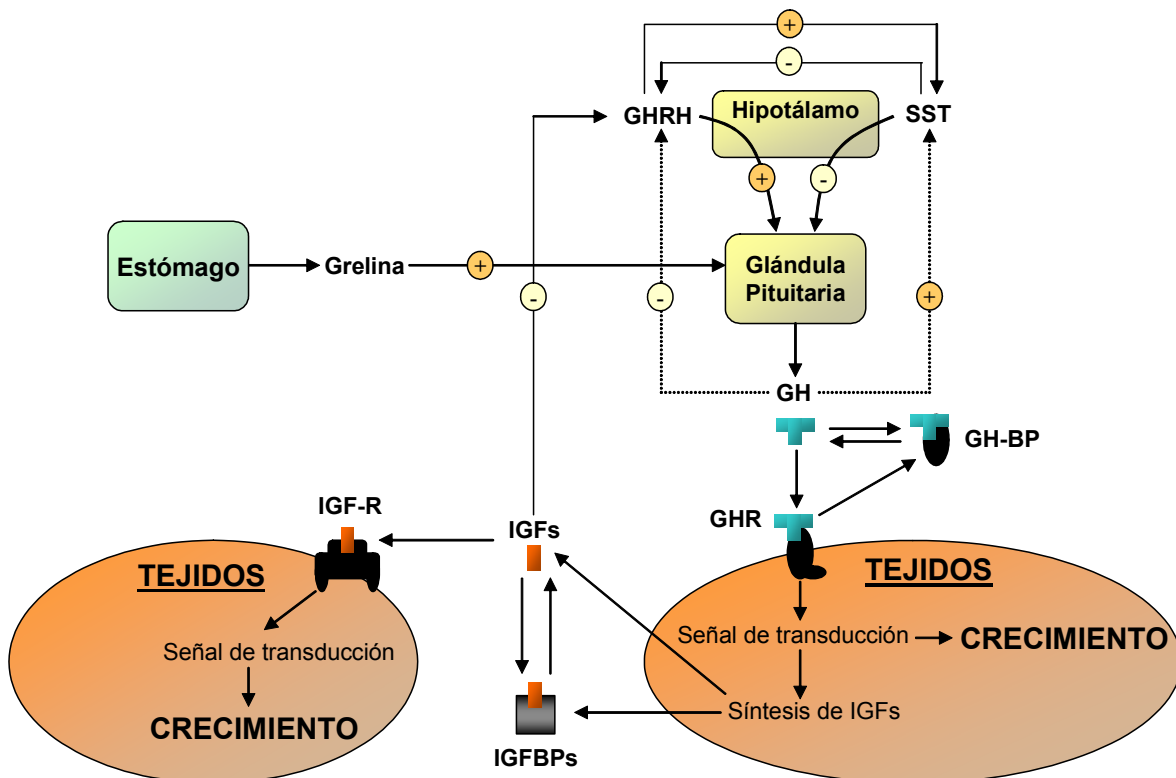


Figura 1. Regulación del crecimiento mediado por la hormona del crecimiento (GH) y los factores de crecimiento insulinoides (IGFs).

ORGANO Y HORMONA	ACCIÓN
Hipotalamo	
GHRH	Estimula la transcripción genética de la GH y la secreción de GH
Somatostatina	Inhibe la secreción de la GH
Estómago	
Grelina	Estimula la secreción de la GH
Glandula pituitaria	
GH	Estimula la producción de IGF-I y anatagoniza la acción de la insulina
Hígado y tejidos extrahepáticos	
IGF-I	Estimula el crecimiento óseo y la replicación celular

Tabla 1. Hormonas implicadas en la regulación del crecimiento.

El principal paso para la regulación del crecimiento sucede a nivel del hipotálamo (regulado por neurotransmisores desde centros corticales superiores), donde se secretan de forma pulsátil dos hormonas hacia la glándula pituitaria (situada en la hipófisis):

- Somatostatina (SST): hormona que inhibe a nivel de la glándula pituitaria la secreción de la hormona del crecimiento (GH).
- GHRH: hormona que induce la secreción a nivel de la glándula pituitaria de la hormona del crecimiento (GH).

También está implicada en la regulación del crecimiento la Grelina (hormona secretada principalmente por el estómago), que promueve la secreción de la GH a nivel pituitario. Mediante la secreción pulsátil de estas tres hormonas, la hormona del crecimiento (GH) es secretada a través de pulsos desde la glándula pituitaria anterior y se une de forma reversible a las proteínas plasmáticas (GH-BP), que actúan como transportadoras de la hormona a distintos tejidos. La interacción de la hormona del crecimiento (GH) con su receptor (GHR) a nivel del hígado y otros tejidos diana induce la producción de dos factores de crecimiento. Estos factores se identificaron en un principio como somatomedinas, porque estaban definidos como los mediadores de las acciones somatogénicas de la hormona del crecimiento. Actualmente, se identifican como factores de crecimiento insulinoideos con las siglas IGF, y se conoce la existencia de dos tipos, identificados como: IGF-I y IGF-II. Estos factores de crecimiento son secretados al torrente sanguíneo y se encuentran en el plasma unidos de forma reversible a una familia de proteínas de unión denominadas proteínas de unión a IGF (IGFBPs). Actualmente no se conoce exactamente el mecanismo de acción de los IGFs, pero se preconiza que los IGFs interaccionan con los órganos diana, para inducir el crecimiento; también, mediante un proceso de retroalimentación ("feedback"), inhiben la secreción de la hormona del crecimiento por parte de la glándula pituitaria.

1.1.2.1 SOMATOSTATINA (SST)

La somatostatina (SST) es un neuropéptido originalmente aislado del hipotálamo, que actúa como una sustancia inhibidora de la hormona del crecimiento (GH). Es un péptido multifuncional que se encuentra localizado en la mayoría de las regiones del cerebro así como en algunos órganos periféricos.

En la Figura 2 se muestra el proceso de maduración del precursor de la somatostatina hasta la formación de la somatostatina.

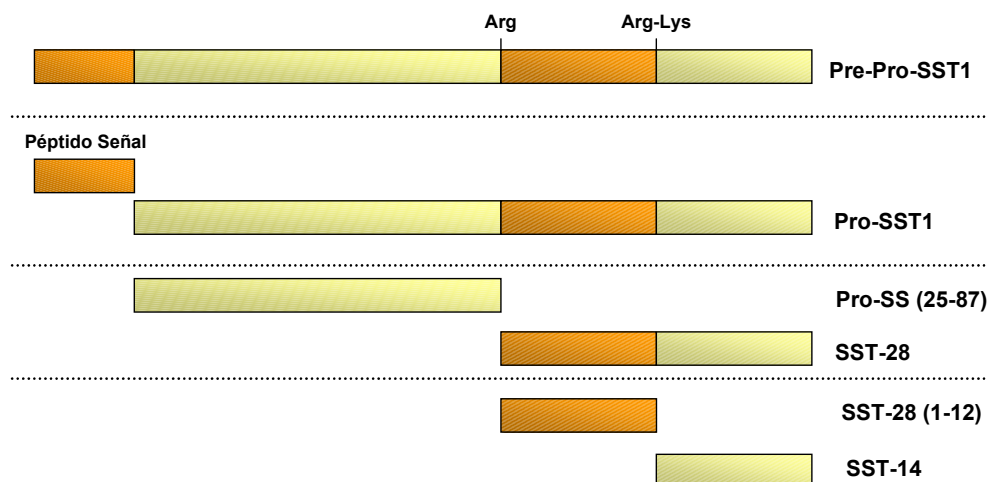


Figura 2. Estructura y maduración del precursor peptídico de la somatostatina.

La expresión del gen conlleva a la síntesis de un péptido de 121 aminoácidos denominado pre-pro-somatostatina (Pre-Pro-SST1). Este péptido se convierte en la pro-somatostatina 1 (Pro-SST1) después de la pérdida del péptido señal de 24 aminoácidos. La pro-somatostatina 1 (Pro-SST1) sufre un proceso de maduración por una doble acción enzimática hasta la formación de la somatostatina 28 (SST28). Finalmente la somatostatina 28 (SST28) pasa a somatostatina 14 (SST14) por la acción de la somatostatina 28 convertasa.

Actualmente, se han identificado tres estructuras moleculares de la somatostatina:

- La estructura molecular de mayor peso molecular identificada, corresponde a la pro-somatostatina 1.
- Las otras dos estructuras, de peso molecular de 1.6 y 3 KD, respectivamente, corresponden a la somatostatina 14 (SST14) y la somatostatina 28 (SST28), que son los péptidos responsables de la actividad biológica.

La estructura de las dos formas bioactivas de la somatostatina (SST14 y SST28) se muestran en la Figura 3. La somatostatina 14 es un tetradecapéptido ciclizado por la existencia de un puente disulfuro interno. La somatostatina 28 corresponde a la forma de la somatostatina 14 con una elongación de 14 aminoácidos.

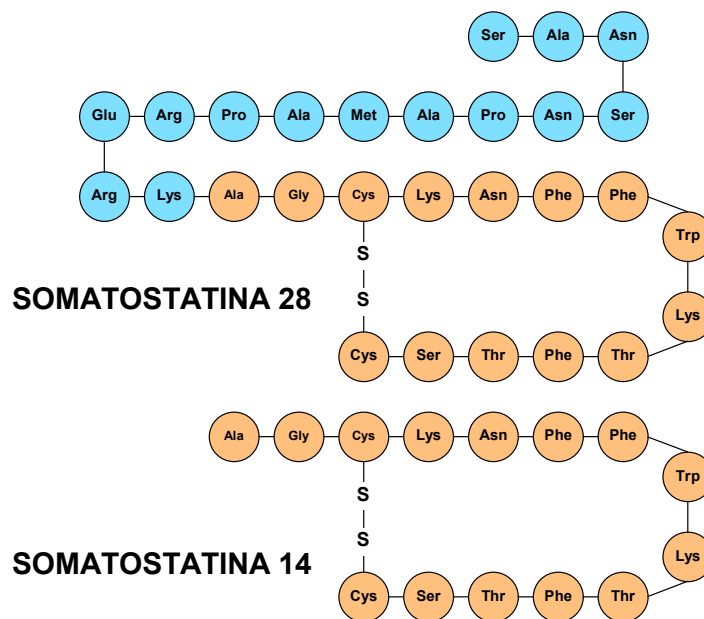


Figura 3. Secuencias de los aminoácidos de las dos formas activas de la somatostatina (SST-28 y SST-14).

Las semividas plasmáticas *in vivo* de la somatostatina 28 y de la somatostatina 14 son muy cortas, inferiores a 1 y 2 minutos, respectivamente.

Las acciones fisiológicas de la somatostatina están mediadas a través de la unión a una familia de receptores específicos de alta afinidad acoplados a la proteína G con siete dominios de transmembrana^{2,3,4}.

Hasta la fecha se han identificado 5 subtipos de receptores de la somatostatina, codificados como: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5. Esta diversidad de receptores explica la multiplicidad de acciones biológicas que se han observado para la somatostatina. Para la somatostatina se ha descrito que un mismo subtipo de receptor puede inducir respuestas biológicas distintas o bien que ciertas respuestas biológicas pueden implicar más de un subtipo de receptor. Estos receptores están formados por proteínas de 364 a 418 aminoácidos, que muestran de un 42 a un 60% de identidad entre los diferentes subtipos y de un 81 a un 97% de homología con los receptores de los roedores. Los receptores de la somatostatina interactúan con diferentes proteínas G para inhibir la actividad adenil ciclasa.

Los subtipos de receptores humanos 1 al 4 (SSTR1-4) se unen con alta afinidad tanto a la somatostatina 14 como a la somatostatina 28; sin embargo, el subtipo de receptor 5 (SSTR5) tiene mayor afinidad por la somatostatina 28. Estos receptores se han identificado en un gran número de órganos: cerebro, hipófisis, páncreas, aparato digestivo, placenta. En la glándula pituitaria de un sujeto sano se encuentran los siguientes receptores: SSTR1, 2 y 5, y probablemente el 3. El receptor SSTR2 es el principal mediador de la inhibición de la secreción de la GH. La somatostatina se encuentra distribuida en la mayoría, pero no en todos los órganos (sistema nervioso, intestino, páncreas, glándulas salivares, sistema excretor urinario, etc.)^{5,6}. Presenta funciones específicas y selectivas dependiendo de su localización, tal y como se muestra en la Tabla 2.

Organo	Función	Acción
Glándula pituitaria		Inhibición de la secreción basal y estimulada de la GH Inhibición de la secreción basal y estimulada de la TSH (hormona estimuladora del tiroides)
Páncreas	Endocrina	Inhibición de la secreción basal y estimulada de la insulina Inhibición de la secreción basal y estimulada del glucagón Inhibición de la secreción del polipéptido pancreático
	Exocrino	Inhibición de los bicarbonatos y la secreción enzimática
Tracto Gastrointestinal	Secreción hormonal del intestino	Inhibición de la secreción de la gastrina, secretina, colecistoquinina, peptido vasoactivo intestinal (VIP), motilina, enteroglucagón, neurotensina
	Secreción exocrina	Inhibición de la secreción del ácido gástrico, pepsina y factor intrínseco, fluido colónico y bilis
	Actividad motora	Inhibición del vaciado gástrico y contracción de la vesícula biliar
	Absorción	Disminuye la velocidad de absorción del Ca ⁺⁺ , glucosa, galactosa, glicerol, fructosa, xilosa, lactosa, aminácidos, triglicéridos y agua
	Flujo sanguíneo al intestino	Disminuye el flujo sanguíneo mesentérico y aumenta la resistencia vascular
	Función trófica	Disminuye la proliferación celular de la mucosa
Tiroides		Inhibición de la liberación de tiroxina (T4), tri-yodotiroxina (T3), inhibición de la secreción de calcitonina
Suprarrenal		Inhibición de la angiotensina II estimulada por la secreción de aldosterona, inhibición de la acetilcolina estimulada por la secreción de catecolaminas medulares
Riñones		Inhibición de la liberación de renina; inhibición de la hormona antidiurética mediada por la absorción de agua

Tabla 2. Principales acciones de la somatostatina.

La somatostatina, dependiendo del nivel de actuación y funcionalidad, se puede identificar como: hormona, neurotransmisor o factor paracrino.

- Neurohormona: la somatostatina es liberada desde el sistema porta hipotálamo-hipofisario e inhibe la secreción de hormonas pulsátiles anterohipofisarias.
- Hormona periférica: la somatostatina también es secretada por el aparato digestivo e inhibe las secreciones hormonales pancreáticas (insulina, glucagón)
- Neurotransmisor: la somatostatina ejerce una acción inhibitoria de la actividad de otras neuronas del sistema central y autónomo.
- Factor Paracrino: factor de regulación local de actividades secretorias a nivel del páncreas o de la proliferación celular. La somatostatina ejerce sus actividades en numerosos puntos del tubo digestivo, y se diferencian principalmente tres acciones:
 - Inhibición de la motricidad gastrointestinal: es una acción indirecta, ya que antagoniza la acción miorelajante de agentes activadores de la adenilato ciclasa, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o el glucagón.
 - Inhibición de las secreciones digestivas exocrinas: se efectúa en múltiples localizaciones del tubo digestivo. La somatostatina inhibe la secreción de ácido gástrico inducido por la pentagastrina, disminuye la secreción exocrina del páncreas (amilasa, lipasa, tripsina) y reduce el flujo biliar.
 - Inhibición de las secreciones digestivas endocrinas: la somatostatina interviene a diferentes niveles sobre la regulación de la motricidad y sobre las secreciones digestivas. Inhibe la secreción de gastrina por las células G del estomago y disminuye la secreción de numerosas hormonas digestivas de origen pancreático (VIP, polipéptido pancreático).

1.1.2.2 HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GHRH)

La hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), es una hormona de origen hipotalámico que actúa principalmente estimulando la síntesis y la liberación de la GH al unirse al receptor localizado en la hipófisis (glándula pituitaria).

La GHRH humana es sintetizada como un precursor de 108 aminoácidos. La hormona madura contiene 44 aa con un extremo carboxilo terminal amidado, aunque una mayor proteólisis *in vivo* puede dar péptidos de 37 a 40 aa que poseen una actividad biológica completa. Los péptidos sintéticos que sólo contienen los primeros 29 aa de la GHRH son casi tan potentes como la hormona natural. La semivida de la GHRH oscila entre los 40 a 50 minutos.

La hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), se fija a los receptores específicos de la superficie celular acoplados a la adenil ciclasa.

La principal acción de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) es estimular la síntesis y liberación de la hormona del crecimiento (GH).

1.1.2.3 GRELINA

La grelina es un péptido de 28 aa producido predominantemente en el estómago⁷. Se encuentra en cantidades sustancialmente inferiores en el intestino, páncreas, riñones, sistema inmune, placenta, testículos, glándula pituitaria, pulmones y hipotálamo. La grelina muestra una actividad secretora de la hormona del crecimiento muy marcada, mediada a través de la activación del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento tipo 1a (GHS-R 1a). Este receptor acoplado a la proteína G está situado principalmente a nivel del eje hipotálamo-glándula pituitaria. A parte de la acción secretora de la GH, la grelina actúa a diferentes niveles como la estimulación de la secreción de la prolactina, estimula el apetito, controla la motilidad gástrica y la secreción de ácido, etc.. La grelina antes de ser secretada, sufre un proceso enzimático de esterificación con el ácido octanoico en la serina en posición 3. Este proceso enzimático es esencial para tener la mayoría de sus actividades biológicas. Esta hormona peptídica presenta un ritmo pulsátil con valores altos en ayunas y muy bajos en el período post prandial.

1.1.2.4 HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

La hormona del crecimiento (GH) es una hormona pituitaria responsable del crecimiento postnatal. Es la hormona más abundante en la glándula pituitaria. En el hombre se almacenan unos 10 mg de hormona del crecimiento en dicha glándula y se secreta aproximadamente 1 mg cada día.

La hormona del crecimiento es un polipéptido de cadena simple de peso molecular de 22 kDa, que está íntimamente relacionado con la prolactina y el lactógeno placentar. En el hombre, la hormona del crecimiento es una proteína monocatenaria, de 191 aa, presenta uniones disulfuro intracatenarias y su extremo aminoterminal no se encuentra bloqueado. Esta hormona existe en diversas formas moleculares (isohormonas), la segunda variante en importancia es un péptido de 20kDa que carece de una secuencia de 32 a 46 aa de la hormona de 22 kDa. Esta isohormona a pesar de tener acciones promotoras del crecimiento como la hormona 22 kDa, carece de la actividad insulinoide (acción debida a la secuencia de 32 a 46 aa).

En un principio se postulaba que los receptores de la hormona del crecimiento (GHR) estaban solamente localizados en el hígado, pero actualmente se han localizado en distintos tejidos aunque en cantidades muy pequeñas. El receptor hepático ha sido clonado y estructuralmente caracterizado. Este receptor consta de una cadena simple de una glucoproteína de transmembrana constituido por 620 aa, de los cuales 246 aa son extracelulares, 24 aa forman el complejo hidrofóbico que atraviesa la membrana celular y 350 aa son intracelulares.

La GH circula de forma libre y unida a proteínas transportadoras, aunque la mayoría de la GH circulante se encuentra unida a unas proteínas plasmáticas específicas (GH-BP). Se han identificado dos tipos de GH-BP, una proteína con

una alta afinidad por la GH y la otra con menor afinidad. Aproximadamente el 50% de la GH circulante se une a estas proteínas permitiendo aumentar la semivida y disminuir su eliminación del plasma. Los dos tipos de proteínas plasmáticas de unión son los siguientes:

- **GH-BP de alta afinidad:** esta proteína plasmática (GH-BP) está estructuralmente relacionada con el receptor de la GH (GHR). La GH-BP de alta afinidad se une a la hormona del crecimiento humana (hGH) de peso molecular 22-kDa con gran afinidad, mientras que la variante de hGH de 20-kDa se une muy poco a la GH-BP de alta afinidad. Esta proteína plasmática de unión se une entre un 40 y 50% de la 22-kDa GH circulante bajo condiciones de no estimulación (concentración de GH < 5 ng/ml).

La fracción de hormona circulante unida a la proteína GH-BP exhibe un comportamiento farmacocinético distinto que la hormona libre. El aclaramiento metabólico es 10 veces inferior en la GH unida respecto a la fracción libre, y la degradación química de la fracción unida es inferior a la libre. Este hecho puede ser atribuido a un acceso restringido de la GH al lugar de degradación, la nefrona proximal, ya que el complejo es demasiado grande para ser filtrado a través del glomérulo.

- **GH-BP de baja afinidad:** esta proteína plasmática de unión es mucho menos conocida que la proteína de alta afinidad, y dependiendo del tipo de GH circulante su participación en la unión de la hormona del crecimiento es distinta:
 - En presencia de hormona del crecimiento de 22-kDa: la GH-BP de baja afinidad solo contribuye en la unión en un pequeño porcentaje respecto al total (sólo del 10 al 15% de la 22-kDa se une a esta proteína).
 - En presencia de hormona del crecimiento de 20k-Da: la GH-BP de baja afinidad es el mayor transportador de la hormona a través del plasma.

El control de la secreción de la hormona del crecimiento por el sistema nervioso central (SNC) está mediado por dos hormonas hipotalámicas y una hormona proveniente del estómago: la GHRH, la somatostatina⁸ y la grelina:

- **GHRH:** estimula la secreción y síntesis de la GH en la hipófisis y también induce la transcripción del gen de la GH.
- **Somatostatina:** suprime la secreción de la GH sin alterar los niveles de RNA mensajero de la GH.
- **Grelina:** estimula la secreción de la GH.

Las dos hormonas hipotalámicas son secretadas dentro del sistema portal hipofisario y se unen a receptores específicos, mientras que la grelina es secretada principalmente desde el estómago hasta los receptores hipofisarios. La propiedad pulsátil de la secreción de la hormona del crecimiento se debe a la liberación episódica asincrónica de estos tres mediadores.

Entre episodios secretores, la hormona del crecimiento plasmática disminuye hasta niveles muy bajos o no detectables. El número de pulsos varía entre especies e incluso entre sexos. Las fluctuaciones en la secreción de la somatostatina son los reguladores predominantes en la secreción de GH, incluyendo el incremento en la frecuencia de los pulsos durante el ayuno, durante el sueño y asociado con la obesidad. La secreción pulsátil de la GH se mantiene en presencia de niveles circulantes de GHRH, ya sea provenientes de un tumor ectópico productor de GHRH o de una infusión de GHRH. Diversos neurotransmisores, metabolitos y otros estímulos alteran la secreción de la hormona del crecimiento, actuando sobre el hipotálamo y afectando a la secreción de la GHRH y la somatostatina. Entre estos factores hay que destacar la dopamina, los estrógenos, la hormona tiroidea y el IGF-I.

El crecimiento somático de los mamíferos está regulado principalmente por la GH. La GH ejerce su función activando directamente ciertos tejidos como el hígado, músculo, hueso o tejido adiposo induciendo cambios metabólicos, o indirectamente a través de la inducción de la expresión de la IGF-I. La interacción de la GH con su receptor en el hígado y otros tejidos induce principalmente la producción de IGFs.

La GH actúa uniéndose a los receptores de la GH en múltiples tejidos, iniciando una cascada de eventos bioquímicos. La mayoría de las acciones atribuibles a la hormona del crecimiento son indirectas, destacando la generación de IGF-I, que permite el crecimiento del tejido a nivel local. No obstante, no todos los efectos de la GH están mediados por los IGF's, la GH también actúa directamente, implicando principalmente acciones anabólicas (aumenta el transporte intracelular de aa y otros constituyentes celulares, estimula la síntesis proteica, aumenta la retención de nitrógeno, inhibe la lipólisis, etc.)

1.1.2.5 FACTORES DE CRECIMIENTO INSULINOIDES (IGFs)

Los factores de crecimiento insulinoideos (IGFs) se forman en múltiples tejidos al unirse la hormona del crecimiento (GH) con su receptor. Existen dos factores de crecimiento insulinoideos conocidos: el IGF-I y el IGF-II, aunque el principal factor responsable del crecimiento somático es el IGF-I.

El IGF-I y el IGF-II son dos hormonas peptídicas muy relacionadas entre sí de peso molecular aproximado de 7kD¹. Los IGFs pertenecen a una familia de hormonas peptídicas que incluyen la insulina y la relaxina, y poseen un alto grado de similitud estructural con la proinsulina. Como la proinsulina están compuestos por los dominios A, B y C, pero también incluye un cuarto dominio conocido como D, que juntos forman el péptido IGF plenamente desarrollado. Ambos factores (IGF-I y IGF-II) son sintetizados con una extensión peptídica adicional conocida como "péptido E". En el hígado y en la mayoría de otros tejidos de producción de IGF, este "péptido E" es eliminado. Sin embargo, en algunas situaciones, particularmente con el IGF-II, estos factores son secretados conteniendo el "péptido E" en su estructura.

Ambos IGF-I y IGF-II tienen una estructura genética compleja que se localiza en el cromosoma 12 y el cromosoma 11 respectivamente. El IGF-I humano es un péptido básico (punto isoeléctrico de 8.4), con un peso molecular de 7649 Da, que contiene 70 aa en una cadena simple con tres puentes disulfuro.

Los IGFs interactúan con receptores específicos, designados como receptores de IGF tipo I y tipo II (IGF-R), y con el receptor de insulina. Tal y como se recoge en la Tabla 3, el receptor IGF-R de tipo I se une al IGF-I con afinidad alta, y al IGF-II y a la insulina con baja afinidad. El IGF-R de tipo II se une con más afinidad al IGF-II que al IGF-I, y no tiene una reacción cruzada con la insulina, por lo tanto tiene menos influencia en la regulación de la IGF-I. El receptor de insulina puede unirse tanto al IGF-I como al IGF-II, pero con menos afinidad que la insulina.

RECEPTOR	AFINIDAD		
	IGF-I	IGF-II	Insulina
IGF-R Tipo I	Alta	Baja	Baja
IGF-R Tipo II	No	Alta	No
Insulina	Baja	Baja	Alta

Tabla 3. Afinidad de los IGF y la insulina para cada receptor.

IGF-I se encuentra en los fluidos del organismo asociado con las proteínas de unión. IGF-I no parece que se almacene dentro de gránulos secretorios en ningún tejido, por lo tanto el IGF-I circulante en la sangre actúa de almacén del péptido.

Se considera que los efectos mitogénicos de los IGFs están mediados a través del receptor IGF-R de tipo I. Los efectos metabólicos de los IGFs están probablemente mediados a través de la interacción de los IGFs con el receptor de insulina, pero también deben estar involucrados el tipo I y el receptor híbrido insulina-IGF. La acción de la IGF-II es todavía desconocida.

Tal y como se muestra en Figura 4, el IGF-R de tipo I y el receptor de insulina, son heterotetrámeros compuestos por un par de subunidades I y un par de subunidades θ . Las dos subunidades I están enlazadas por un puente disulfuro y son principalmente extracelulares; están involucradas en la unión del ligando al receptor. Las subunidades θ están conectadas a la subunidad I mediante un puente disulfuro y actúa como una tirosinquinasa intracelular. Cuando el ligando se une al receptor, se produce una autofosforilación, seguida de un cambio conformacional. Posteriormente, las quinasas aparecen para fosforilar una molécula citoplasmática conocida como sustrato sensible a la insulina (insulin-responsive) que está involucrado en la mediación de muchos de los efectos de la insulina y de los IGFs.

Existen evidencias, de la existencia de una clase de receptores de la familia de IGF-R que tiene las propiedades biológicas intermedias entre la insulina y el IGF-R tipo I. Estos receptores están compuestos por un dímero I- θ del receptor de insulina y un dímero I- θ del receptor IGF-R de tipo I. Este receptor parece tener la misma afinidad por la insulina que por los IGFs.

El papel fisiológico de este receptor híbrido no está claro, pero su existencia puede explicar los potentes efectos insulínicos observados tras la administración intravenosa de IGF-I en humanos. Mientras IGF-I se une al receptor de insulina solo con 1 a 2 % de la capacidad de afinidad de la insulina, por sí solo, media la hipoglicemia *in vivo* con un 7 al 10% de la efectividad de la insulina.

Recientemente se ha clonado un nuevo receptor de esta familia, y debido a la alta homología con el receptor de insulina se identifica como IRR (“insulin receptor-related receptor”). Todavía no hay ligandos para IRR, y tanto la insulina como los IGFs se unen en una pequeña proporción. Parece ser que se manifiesta de una manera específica en los tejidos renales y neurales y parece jugar un papel importante en el desarrollo fetal.

El receptor IGF-R de tipo II es estructuralmente diferente, se une principalmente a IGF-II y también sirve de receptor para ligandos que contengan manosa-6-fosfato. No pertenece a la familia de receptores de insulina.

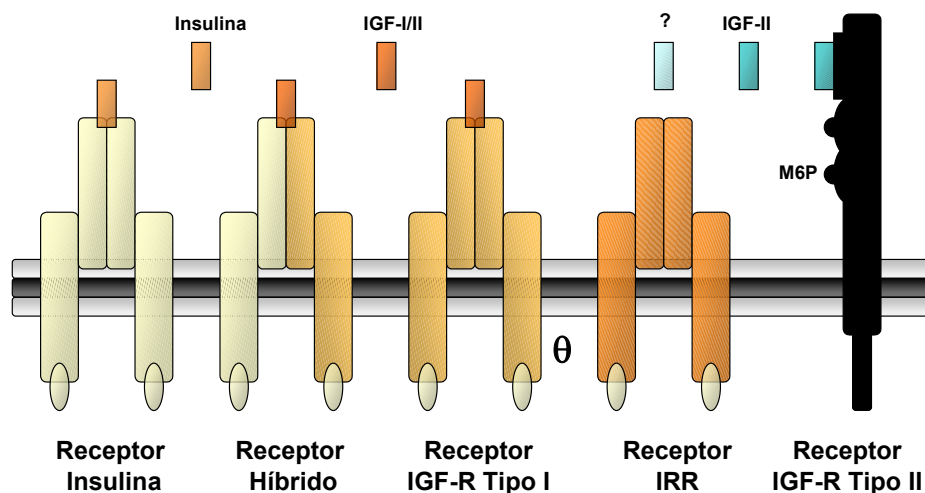


Figura 4. Esquema de la interacción de los IGF's con sus receptores.

La unión a proteínas plasmáticas de los IGFs se produce mediante efectos estimulantes e inhibitorios. Esta unión modula la eficacia a nivel celular y también afecta al comportamiento a nivel del metabolismo de las proteínas con acción terapéutica. Además, la importancia de estas proteínas parece ser específica para cada especie y para cada estado patológico.

Se han identificado una clase de proteínas con gran afinidad por los IGFs, las proteínas de unión de IGF (IGFBPs). Estas proteínas están implicadas en la modulación de los efectos proliferativos y mitogénicos de los IGFs en las células. Los mecanismos moleculares implicados en la interacción de las IGFBPs con IGFs y sus receptores (IGF-R) permanecen sin clarificar, pero estas moléculas parecen regular la disponibilidad de la fracción libre de IGFs para la interacción con los receptores.

El IGF-I está ampliamente unido en el plasma a múltiples proteínas transportadoras. El aclaramiento de la fracción libre y la fracción unida a proteínas plasmáticas es diferente, la fracción libre es eliminada rápidamente comparada con las formas unidas a proteínas. Estas proteínas de unión pueden modular las acciones del IGF-I inhibiendo o potenciando sus efectos a nivel celular.

Se ha hecho una estimación de que más del 95% del total de los IGFs circula asociado con las IGFBPs y la mayoría de esta concentración se encuentra en forma del complejo ternario (IGF, IGFBP-3 y la subunidad ácido lábil)⁹.

La familia de IGFBP en humanos está constituida como mínimo de seis proteínas:

- **IGFBP-1:** Es una proteína de peso molecular de 25,274-kDa y compuesta por 259 aminoácidos, que se encuentra a altas concentraciones en el líquido amniótico. También es secretada por los hepatocitos y está principalmente regulada por la insulina.
- **IGFBP-2:** Tiene un peso molecular de 31kDa y compuesta por 289 aminoácidos, se encuentra en el suero del fluido cerebro-espinal y en el plasma seminal. Es secreta por diferentes tipos celulares y se expresa en muchos tejidos adultos y fetales. La IGFBP-2 esta regulada por los niveles de la GH y la insulina: la GH y la insulina suprimen la IGFBP-2, probablemente inhibiendo su expresión. Los niveles plasmáticos de la IGFBP-2, están aumentados en sujetos con niveles séricos de GH bajos y poco elevados en pacientes acromegálicos.
- **IGFBP-3:** es la proteína de unión de peso molecular de 53 kDa que se encuentra en más altas concentraciones en el suero y está sintetizada principalmente por los hepatocitos. En el plasma, la IGFBP-3, se encuentra formando parte de un complejo de peso molecular de 150 kDa, que incluye también una subunidad ácido-lábil de origen hepático y una molécula de IGF. Esta proteína es el mayor transportador proteico de IGFs, y presenta dos características muy diferenciadas: es GH-dependiente y su presencia en la sangre está inversamente relacionada con el avance en la edad.
- **IGFBP-4:** es una proteína de 24 kDa de peso molecular que ha sido identificada en el suero y en el plasma seminal, así como en numerosos tipos celulares. La IGFBP-4 esta regulada por agentes que aumentan la proliferación de células de los huesos disminuyendo su producción.
- **IGFBP-5:** se ha localizado en fluido cerebro-espinal y en concentraciones mucho menores en el suero.
- **IGFBP-6:** se ha localizado en fluido cerebro-espinal, se produce por la transformación de fibroblastos, y tiene relativa especificidad por IGF-II.

Existe un alto grado de homología estructural entre los seis tipos de proteínas de unión y una conservación de la secuencia a través de las especies.

La diversidad observada en las IGFbps, tanto desde punto de vista estructural como de procedencia, indica que cada una de ellas tiene una función distinta en la regulación de la actividad del IGF-I. La fisiología de las IGFbps no está totalmente comprendida, pero se ha demostrado que las IGFbps alteran el aclaramiento de los IGFs circulantes en el torrente sanguíneo. Desde un punto de vista farmacocinético, las IGFbps deben jugar un papel crucial en la protección del organismo de los efectos agudos de los IGFs.

Se ha observado que la IGFbp-3 que sufre una proteólisis parcial bajo ciertas condiciones y, se cree que aumenta los IGFs libres en la circulación sistémica. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que la IGFbp-1 es la única proteína de unión que modula la actividad hipoglucémica de los IGFs. En condiciones fisiológicas, la IGFbp-1 se supone que regula los niveles de IGFs en respuesta a cambios metabólicos agudos en el organismo, como por ejemplo, en respuesta a la ingesta de comida y al ejercicio. La concentración de IGF-I libre en sujetos sanos cambia inversamente con el aumento de glucosa en sangre tras la ingestión de una dieta proteica y con los niveles de IGFbp-1. La insulina y el factor de crecimiento insulinoide IGF-I, parece que poseen la misma acción sobre el mantenimiento de los niveles normales de glucosa y además la IGF-I debe ejercer un efecto tónico en la homeostasis de la glucosa, especialmente en ausencia de insulina (en ayunas)¹⁰. Se supone que los IGFs y las IGFbps son sintetizadas en el hígado, siendo transportadas posteriormente por la circulación sistémica a los tejidos diana, donde ejercen su acción fisiológica. Implícito en esta asunción está que la forma libre del péptido es la forma con actividad biológica, y que las proteínas de unión transportan pasivamente e inactivan los IGF-I circulantes. La base de esta afirmación radica en que a pesar de que las concentraciones séricas de IGF-I son 1000 veces superiores que a las de insulina, y que el IGF-I tiene un 7.5% de potencia de la insulina, la hipoglucemia no es apreciable.

Descubrimientos recientes indican que varios tejidos están implicados en la síntesis tanto de IGFbps como de IGFs. El papel de las IGFbps en la actualidad parece ser más que la regulación local de las acciones de los IGFs, están implicadas en mecanismos de acción paracrinos y/o autocrinos del IGF-I.

Existe un grupo de enzimas proteolíticas que son capaces de modificar la estructura de las IGFbps, denominadas IGFbp proteasas. Recientemente se han reconocido como potenciales moduladores de la acción de los IGF. Se considera que estas proteasas son importantes moduladores de la disponibilidad y actividad de los IGFs a través de la modificación de las proteínas transportadoras de estas hormonas. La actividad proteolítica a nivel de los tejidos debe jugar un papel importante en la regulación de su disponibilidad, alterando la afinidad de las proteínas de unión por los factores de crecimiento, dejando libre a los IGF y permitiendo aumentar la unión al receptor. Un modelo teórico de este fenómeno se presenta en la Figura 5.

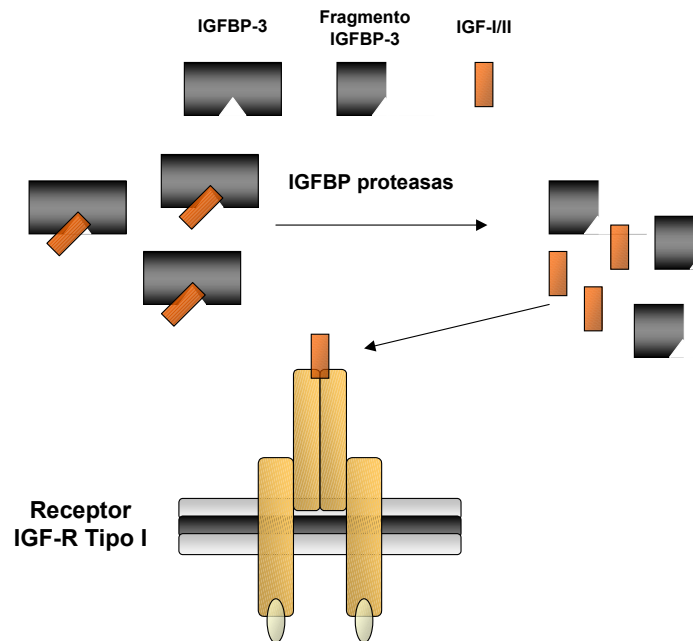


Figura 5. Esquema representativo de la acción de las IGFBP proteasas sobre los factores de crecimiento isulinoides (IGFs).

El complejo mecanismo molecular implicado en la interacción de las IGFBP con los IGFs y sus receptores permanece todavía inexplicable. Se han desarrollado tres modelos que permiten explicar el posible mecanismo de acción (ver Figura 6):

- **Modelo IGF inhibitorio**

En este modelo se asume que las moléculas de IGFBP regulan la disponibilidad de la fracción libre de IGFs que interacciona con el receptor. En este modelo se asume que la supresión o estimulación de un inhibidor de IGFBP estimula o inhibe el crecimiento celular respectivamente.

- **Modelo IGF promotor**

La base de este modelo es que se ha demostrado que bajo ciertas condiciones las IGFBPs aumentan la acción de IGFs. Esta acción ha sido demostrada en las proteínas IGFBP-1, IGFBP-3 y IGFBP-5.

- **Modelo independiente**

Es el modelo que asume que las IGFBP interaccionan independientemente con las células. Se ha demostrado que la IGFBP-1 y la IGFBP-2 contienen una secuencia que les permite interaccionar directamente con los receptores, mientras que la IGFBP-3 no contiene esta secuencia, pero se ha observado que se une a sitios específicos de la membrana celular.

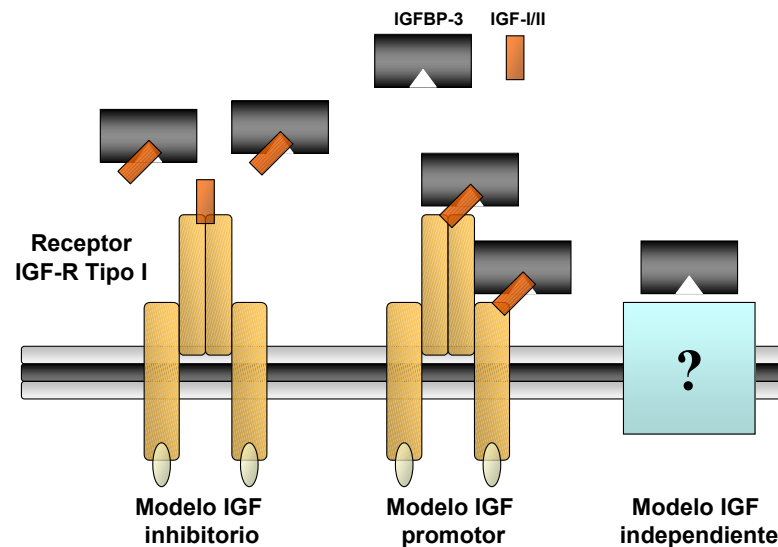


Figura 6. Modelos para explicar el mecanismo de acción de las IGFBP.

A continuación se detalla la regulación de los factores de crecimiento insulinoides (IGFs). Estos factores, tal y como se ha descrito anteriormente, se encuentran en el plasma unidos a una familia de proteínas de unión (IGFBPs). Se cree que los IGFs interaccionan con los órganos diana para inducir su crecimiento y que también actúan sobre la glándula pituitaria inhibiendo la secreción de la hormona del crecimiento (GH) por un proceso de "feedback".

Una de las principales características del IGF-I es su regulación por parte de la hormona del crecimiento (GH). La administración de la GH aumenta la transcripción del IGF-I. De echo, la íntima relación entre la secreción de la GH y los niveles circulantes del IGF-I, constituyen la base para el uso de la medida de IGF-I como indicador de los estados secretorios de la GH, tanto en estados de deficiencia de GH como de exceso (acromegalia).

El IGF-I participa en la regulación de la secreción de la GH inhibiendo la secreción de GH cuando los niveles de IGF-I aumentan ("negative feed-back") y además suprime la síntesis hipofisaria del RNA mensajero de la GH.

También influyen en la síntesis del IGF-I otras hormonas y factores de edad. La edad y el estado nutricional también se han observado que tiene un efecto significativo sobre la síntesis del IGF-I. El IGF-I se encuentra a niveles bajos en los neonatos, aumenta durante la pre-pubertad alcanzando su valor máximo durante la pubertad, y entonces suavemente va decreciendo con el incremento en la edad. En los ancianos, los niveles de IGF-I están muy disminuidos.

El estado nutricional es el factor menos importante como señal hormonal en la regulación de las concentraciones de IGF-I. En el hombre la privación de las proteínas en la dieta resulta en un descenso en los niveles séricos de IGF-I.

Los factores de crecimiento insulinoides (IGFs), se parecen a la insulina en su estructura y en muchas de sus acciones.

Estos factores de crecimiento (IGFs) son importantes factores metabólicos y mitogénicos implicados en el crecimiento celular y en el metabolismo. Los IGFs son producidos en el hígado, en las células de los huesos y en otros tejidos cuyo desarrollo está parcialmente bajo el control de la hormona del crecimiento (GH). Los IGFs circulantes tienen unos efectos directos (efecto endocrino) en el crecimiento somático y en la proliferación de muchos tejidos y tipos celulares. Sin embargo, parece ser que los IGFs pueden tener acciones como factores autocrinos/paracrinos involucrados en la proliferación celular. La producción local de IGFs está demostrada en hígado, huesos, cerebro, próstata, músculo, tejido mamario, y otros tejidos, donde son considerados responsables del crecimiento tisular y de la diferenciación tisular. Las acciones del IGF-I se pueden clasificar en tres tipos:

- **Actividad metabólica:**

Las acciones metabólicas son principalmente anabólicas y incluye acciones similares a la insulina, como son: captación de glucosa, síntesis de glucógeno, transporte de aminoácidos, síntesis proteica, etc..

- **Actividad mitogénica**

En muchos sistemas de cultivo celular *in vitro* se ha observado la estimulación de la síntesis de DNA y la proliferación celular. En estudios *in vivo* comparando las respuestas del IGF-I y la GH en ratas hipofisectomizadas se ha demostrado que el IGF-I tiene efectos en todo el crecimiento corporal, formación de huesos y crecimiento de órganos, específicamente el timo, bazo y riñón.

- **Actividad de diferenciación**

La actividad de algunas hormonas pituitarias en los tejidos diana endocrinos (gónadas, tiroides y glándula adrenal) requieren la acción concomitante del IGF-I.

Los niveles séricos de IGFs y IGFbps están regulados ontogénicamente. Los niveles de IGF-I, IGF-II y IGFBP-3 aumentan lentamente durante la infancia y se incrementa durante la pubertad. Los niveles séricos de IGFs y IGFBP-3 permanecen estables durante la mayor parte de la vida adulta y empiezan a disminuir durante la vejez. Por otro lado, los niveles de IGFBP-2 y IGFBP-4 parecen aumentar con la edad. Los niveles más altos de IGFBP-1 se alcanzan después del nacimiento y gradualmente van disminuyendo.

A continuación se describen los efectos sobre la regulación de los IGF en diferentes estados patológicos:

- **Desorden de crecimiento**

Las concentraciones séricas de la mayoría de los parámetros de la cascada IGF son sensibles a los diferentes estados secretorios de GH. Los niveles séricos de IGF-I, IGF-II y IGFBP-3 están reducidos en estados de deficiencia de GH, y son dramáticamente bajos en estados de deficiencia de receptores de GH.

- **Acromegalia**
La acromegalia conlleva niveles séricos de IGF-I y IGFBP-3 elevados.
- **Pacientes con deficiencia de GH**
En estos casos, los niveles séricos de IGF-I y de IGFBP-3 aumentan como respuesta a la terapia con GH. En estas situaciones los niveles séricos de IGF-I y de IGFBP-3 correlacionan positivamente con la GH y el crecimiento.
- **Insuficiencia renal crónica**
Los niños con insuficiencia renal crónica tienen reducido el crecimiento lineal, sin embargo los niveles de GH son generalmente normales o elevados en muchos pacientes. Estos pacientes también tienen unos niveles séricos de IGF-I normales, indicando que tanto la GH como su receptor son funcionales.
- **Diabetes**
Además de las acciones de promotores del crecimiento, los IGFs tienen una potente actividad metabólica. Ambos IGF-I y IGF-II son importantes reguladores de la homeostasis de la glucosa tanto *in vivo* como *in vitro*. Se supone que la IGFBP-1 es la principal proteína de unión involucrada en la regulación de los niveles séricos de glucosa por parte de los IGF, de modo que los niveles de IGFBP-1 correlacionan con el estado metabólico. *In vivo*, la insulina humana se considera que es la principal reguladora de la IGFBP-1; los niveles de IGFBP-1 están inversamente correlacionados con la insulina plasmática. Los niveles de IGFBP-1 se elevan en estados de hipoinsulinemia especialmente en ayunas, diabetes mellitus tipo I y ejercicio. Los niveles de IGFBP-1 están disminuidos en pacientes con insulinoma, después de la comida. La aparente correlación inversa observada entre IGFBP-1 y los niveles de GH en estados de deficiencia de GH y en la acromegalia, también están relacionados con los cambios de niveles de insulina.
- **Desordenes proliferativos**
Varios estados neoplásicos están caracterizados por la alteración en la síntesis de IGFs y moléculas relacionadas. Se ha detectado IGF-I mRNA en tumores de mama, huesos y hígado. El IGF-II se sintetiza en exceso en varios estados benignos y malignos.

1.2 ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Los principales obstáculos para la utilización terapéutica de la somatostatina son dos: su corta semivida (1 a 2 minutos) y el efecto rebote. La rápida semivida plasmática de la somatostatina obliga, a fin de obtener los efectos terapéuticos, a la administración de la somatostatina en forma de infusión intravenosa continua durante periodos prolongados de tiempo. Por otra parte la interrupción del tratamiento produce un efecto rebote, principalmente en la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Estos inconvenientes indujeron el desarrollo de nuevos análogos estructurales de la somatostatina que evitarán la aparición de estos dos efectos no deseados. El desarrollo de estos nuevos fármacos se realizó en distintas etapas:

- En una primera etapa se identificó la longitud mínima de la molécula natural (somatostatina) que posee los efectos biológicos
- La segunda etapa consistió en la sustitución diferentes aminoácidos con el objetivo de obtener super agonistas.

El estudio de los análogos estructurales de la somatostatina 14, sustituyendo uno a uno sucesivamente todos los aminoácidos en todas las posiciones por la alanina, ha demostrado que la parte activa del péptido reside entre la posición 7 y 10. La sustitución de un L-Triptófano (levógiro) en posición 8, por un isómero D (dextrógiro) permite acotar considerablemente la afinidad del análogo por los receptores con actividad biológica. El conocimiento del sitio activo de la somatostatina 14 ha permitido precisar la secuencia mínima activa. Existen algunos hexapéptidos (Seglitide), pero son los análogos octapéptidos (octreotide y lanreótida) los que han sido ampliamente estudiados y utilizados en terapéutica.

La somatostatina 14 posee un puente disulfuro interno entre las cisteínas 3 y 14 de la molécula. La comparación de las actividades biológicas de los análogos lineales o ciclados ha demostrado que la conformación en bucle por el puente disulfuro interno permite obtener una eficacia máxima.

Una estrategia complementaria con la finalidad de prolongar la semivida plasmática ha sido desarrollar análogos con resistencia a las peptidasas. Esto se ha conseguido por la sustitución de un aminoácido de la serie D en N-terminal por un aminoácido hidroxilado o amidado en C-terminal. De esta manera, el octreotide y la lanreótida tienen las características idóneas de semivida más prolongada y actividad biológica aumentada respecto a la somatostatina 14 (ver Figura 7).

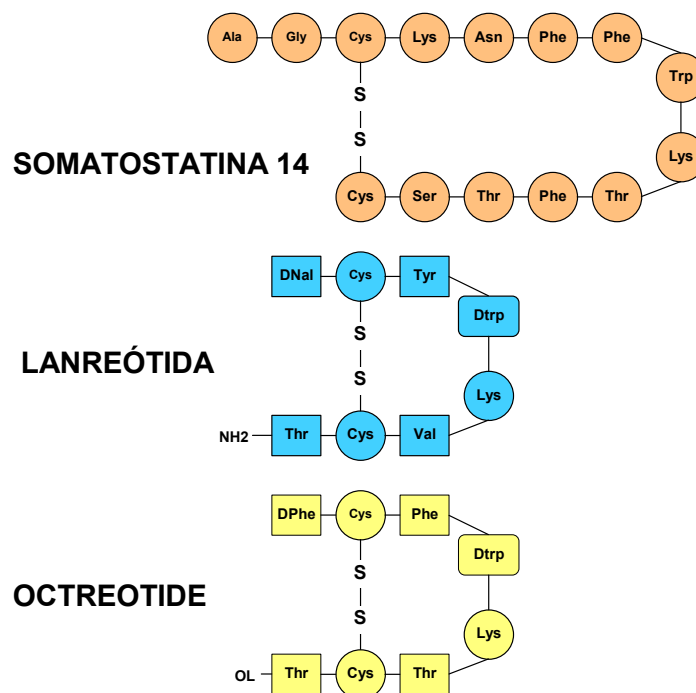


Figura 7. Secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14, la lanreótida y el octreotide.

Los análogos de la somatostatina y la somatostatina obtiene sus efectos biológicos por la activación de los receptores de somatostatina (SSTR). Tal y como se ha comentado anteriormente, existen cinco tipos distintos de receptores, tipo 1 al 5. Los análogos de la somatostatina tienen un espectro más estrecho de actividad sobre los receptores que la somatostatina que les permite tener una alta especificidad en la supresión de la hormona del crecimiento (GH). Octreotide y lanreótida tienen una alta afinidad por los subtipos de receptores 2 y 5, con una afinidad 10 veces superior por el subtipo 2 que por el subtipo 5 (ver Tabla 4).

LIGANDOS	IC ₅₀ (nM)				
	hSSTR-1	hSSTR-2	hSSTR-3	hSSTR-4	hSSTR-5
Peptido natural					
SST 14	0.1	0.3	0.1	1.2	0.2
SST 28	0.1	0.4	0.1	0.3	0.05
Análogos octapéptidos cíclicos					
Octreotide	>1000	0.4	150	>1000	32
Lanreótida	800	2	6	>1000	14

Tabla 4. Selectividad de la somatostatina y análogos octapéptidos para los diferentes tipos de receptores de la somatostatina⁴.

Los subtipos de receptores 2 y 5 son aquellos a través de los cuales la somatostatina endógena produce la supresión de la hormona del crecimiento (GH) y son también los subtipos de receptores predominantes en los tumores pituitarios secretores de GH.

1.2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Actualmente, las dos principales indicaciones de los análogos de la somatostatina son: la acromegalia y los tumores neuroendocrinos.

1.2.1.1 ACROMEGALIA

La acromegalia es una enfermedad crónica debilitante causada por la activación anormalmente mantenida del eje hormonal del crecimiento GH-IGF-I¹¹. En la mayoría de los casos, este síndrome está causado por un adenoma hipofisario benigno secretor de GH que provoca una serie de signos y síntomas característicos de esta enfermedad como son el crecimiento de las partes acras, organomegalias, artropatía, etc. Con mucha menor frecuencia, la acromegalia esta causada por la secreción ectópica de la GHRH desde un carcinoide u otro tipo de tumor neuroendocrino, produciendo una hiperplasia hipofisaria y una hipersecreción de la GH. Excepcionalmente, la acromegalia tiene su origen en gliangliocitomas hipotálamicos y/o hipofisarios productores de la GHRH, adenomas productores de GH originados en una glándula pituitaria ectópica o por tumores ectópicos productores de GH de origen no pituitario.

La GH en los individuos normales se secreta de forma pulsátil y los niveles basales se encuentran por debajo de 1 ng/ml o de 0.2 ng/ml (según la técnica de valoración utilizada). La frecuencia de los pulsos secretores de la GH oscila entre 3 o 4 horas y se pueden alcanzar niveles de GH de 20 a 30 ng/ml. En el paciente acromegálico los valores basales y las amplitudes de los pulsos secretores de la GH se encuentran elevados respecto a los valores normales. Por otro lado, el IGF-I se secreta de forma continua tanto en los individuos normales como en los acromegálicos, pero los niveles séricos del IGF-I se encuentran anormalmente elevados en el paciente acromegálico.

La acromegalia fue descrita ya en la antigüedad, y fue reconocida como un síndrome clínico propio por Marie en 1886. El origen pituitario del síndrome fue confirmado por Cushing en 1909, quien postuló que éste síndrome era causado por la excesiva secreción de la hormona promotora del crecimiento debido a una hiperfuncionalidad de la glándula pituitaria.

El nombre de acromegalia proviene de las palabras Griegas que identifican los términos para “extremidades” y “alargamiento”, los cuales reflejan uno de los síntomas más comunes de la enfermedad como es, el crecimiento anormal de las manos y los pies.

1.2.1.1.1 SÍNTOMAS Y CAUSAS

Los síntomas más característicos de la acromegalia son los siguientes: crecimiento de las partes acras, organomegalias, hiperhidrosis, cefalea, trastornos menstruales, intolerancia glucídica o diabetes mellitus, disminución de libido-impotencia, bocio, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, hipertensión, defectos en el campo visual, artropatía, neuropatía y aumento de riesgo de padecer tumores.

En la actualidad, la patogénesis de los adenomas somatotrofos en la acromegalia clásica no es conocida.

El descubrimiento de ciertas mutaciones en la proteína G en el 40 % de los tumores sugiere que podría ser la causa del crecimiento tumoral. Sin embargo, otros datos sugieren que una regulación hipotalámica anormal de la glándula pituitaria debe jugar un papel importante en el desarrollo del adenoma. Los signos clínicos de la acromegalia están provocados por la continua secreción de la GH causada por diferentes trastornos, que se exponen en la Tabla 5⁸.

<p>Exceso de secreción de GH</p> <p>Glándula pituitaria</p> <ul style="list-style-type: none"> Adenoma de células productoras de GH densamente granuladas Adenoma de células productoras de GH escasamente granuladas Adenoma mixto de células productoras de GH y células productoras de prolactina Adenoma plurihormonal Hiperplasia somatotrofa Carcinoma de células productoras de GH <p>Tumores pituitarios ectópicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Seno esfenoidal <p>Tumores extrapituitarios</p> <ul style="list-style-type: none"> Páncreas Pulmón Ovario Mama
<p>Exceso de secreción de GHRH</p> <p>Ectópico</p> <ul style="list-style-type: none"> Carcinoides <ul style="list-style-type: none"> Bronquio Tracto gastrointestinal y páncreas Indeterminado Células islote pancreáticas Cáncer de pulmón de células pequeñas Adenoma adrenal Feocromocitoma
<p>Exceso de secreción o de acción del factor de crecimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Acromegaloidismo

Tabla 5. Signos clínicos exponentes de un estado acromegálico.

La principal causa del desarrollo de la acromegalia es el desarrollo de un adenoma pituitario benigno. Este adenoma es la causa de la acromegalia en el 80% de los casos. Los adenomas pituitarios pueden ser microadenomas (diámetro del tumor <10mm) o macroadenomas, que son más frecuentes.

Excepcionalmente, la acromegalia tiene su origen en una secreción ectópica de GH o en un tumor intra o extracraneal secretor de GHRH que provoca una hiperplasia hipofisaria.

Los signos clínicos de la acromegalia en pacientes con secreción ectópica de GHRH son indistinguibles de aquellos donde la acromegalia está causada por un adenoma pituitario.

Los síntomas clínicos y la morbilidad asociada a la acromegalia son consecuencia de las complicaciones locales causadas por el tumor y por los efectos del exceso de la GH. El primero comúnmente incluye hipopituitarismo, dolor de cabeza y defectos en el campo visual. El exceso de GH es el principal mediador en la mayoría de manifestaciones de la acromegalia, como son la intolerancia a la glucosa y la hiperfosfatemia.

Sin embargo, la mayoría de los resultados de morbilidad derivan del crecimiento y los cambios metabólicos debidos al IGF-I, que es el principal responsable del crecimiento somático.

Todavía es incierto si está causado por el IGF-I circulante, sintetizada mayoritariamente en el hígado, o el IGF-I producido localmente, que puede actuar a través de mecanismos paracrinos o autocrinos.

La acromegalia no es una enfermedad corriente, su incidencia anual gira entorno a tres o cuatro casos nuevos por millón, con una prevalencia estimada de 90 casos por millón de habitantes¹¹. La distribución por sexos es similar y no es muy frecuente la predisposición familiar de la enfermedad.

La trascendencia sanitaria actual reside en un doble aspecto:

- Solo un 13% de los pacientes consulta al médico por cambios en el aspecto o crecimiento de las extremidades, lo que origina que en muchas ocasiones la enfermedad se encuentra muy evolucionada en el momento del diagnóstico
- El trastorno hormonal conlleva un incremento en la morbilidad y mortalidad.

El análisis de grandes series de pacientes ha puesto de manifiesto los siguientes puntos:

- Los pacientes acromegálicos presentan una mortalidad entre dos y cuatro veces superior que una población control de igual edad y sexo. La principal causa del aumento de la mortalidad radica en un incremento de la incidencia en alteraciones cardiovasculares y cerebrovasculares, también por un incremento de patologías respiratorias y tumores malignos.
- Del 26 a 50% de los acromegálicos mueren antes de los 50 años y del 64 al 89% antes de los 60 años.
- La muerte de pacientes acromegálicos no tratados por causas cardiorespiratorias son del orden de 5 a 10 veces superiores a la población general.
- La incidencia de enfermedades malignas, especialmente cáncer de colon, es superior en pacientes acromegálicos.

La morbilidad está causada por los efectos de la GH y el IGF-I en distintos órganos. Existen una serie de patologías que se presentan con una mayor frecuencia en el paciente acromegálico: fallo congestivo del corazón, enfermedad de la arteria coronaria, arritmias, hipertensión e hipertrofia cardiaca.

La actitud del clínico debe centrarse en el diagnóstico precoz de la enfermedad y la puesta en marcha de medidas terapéuticas que reviertan los cambios producidos por esta patología.

1.2.1.1.2 DIAGNÓSTICO

Existen varios tipos de diagnóstico de la enfermedad, que se resumen a continuación¹²:

- **Diagnóstico clínico**

El diagnóstico clínico resulta evidente cuando el síndrome se ha desarrollado plenamente en el paciente. Los síntomas y signos recopilados en 600 pacientes se resumen en la Tabla 6¹³.

Los síntomas se originan por dos motivos:

- El efecto masa del adenoma, que provoca cefalea, alteraciones visuales y el posible desarrollo de hipopituitarismo.
- Efecto directo e indirecto de la hipersecreción de GH e IGF-I, que provoca el agrandamiento de las partes acras, fundamentalmente manos, pies y mandíbula; hiperhidrosis, parestesias, alteraciones vasculares, diabetes o intolerancia hidrocabonada, hipertensión y bocio. La elevada incidencia de trastornos menstruales es debido a que un 20 a 30% de los adenomas secretores de GH liberan también prolactina.

Alteración	Porcentaje
Crecimiento acro y aumento de partes blandas	100
Hiperhidrosis	85
Cefalea	70
Trastornos menstruales	60
Intolerancia glucídica o diabetes mellitus	45
Disminución de libido-impotencia	45
Bocio	25
Anomalías cardiovasculares	20
Hipertensión	20
Defectos en el campo visual.	20

Tabla 6. Sintomatología de la acromegalia.

Los pacientes suelen tener un historial de varios años de aumento en la talla de los zapatos, guantes y un progresivo desfiguramiento cosmético.

Las artralgias son comunes y la osteoartritis severa y las anormalidades mecánicas son debidas principalmente a la hipertrofia del cartílago y al crecimiento de estructuras periarticulares.

Los cambios dermatológicos son frecuentes e incluyen principalmente piel grasienta con acné cístico.

Los pacientes suelen padecer de somnolencia durante el día, que está causada por la apnea durante el sueño y por el consiguiente escaso sueño nocturno. La presencia de la apnea se observa en el 60% de los pacientes acromegálicos sometidos a estudios del sueño. La apnea se produce en las dos terceras partes de los pacientes debido a la obstrucción de la vía respiratoria, mientras que en el resto de pacientes es de origen central. La patogénesis de la obstrucción de la vía respiratoria incluye la deformidad y aumento de diferentes estructuras como la lengua, mandíbula y epiglotis.

Amenorrea, impotencia o disminución de la libido son síntomas frecuentes en los pacientes acromegálicos.

La hipertensión es también muy frecuente, y parece estar causada al menos una parte por la retención de sodio, y ocurre en aproximadamente una tercera parte de los pacientes acromegálicos.

Se ha demostrado que existe un aumento de la incidencia de pólipos adetomatosos y de cáncer de colon entre los pacientes acromegálicos.

La acromegalia se asocia también a una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, posiblemente debido a los efectos de la GH e IGF-I sobre el miocardio. Otros riesgos asociados son la obesidad, la enfermedad respiratoria por obstrucción de vías aéreas o síndrome de apnea del sueño, la intolerancia hidrocarbonada, neuropatía periférica y osteoartropatía.

La lenta progresión de los síntomas causa un retraso considerable en el diagnóstico de la enfermedad, entre 6 y 10 años. Este retraso puede verse empeorado por el hecho de que muchas enfermedades comunes como la diabetes o hipertensión, a menudo asociadas a la acromegalia, pueden ser inicialmente tratadas como procesos primarios sin sospechar una causa subyacente.

La detección precoz de la enfermedad se basa en la temprana sospecha clínica, en el empleo de criterios bioquímicos claramente definidos y en la realización de pruebas de imagen suficientemente sensibles. El diagnóstico precoz constituye el mejor modo de conseguir un tratamiento temprano, aumentando la probabilidad de una mayor curación.

- **Diagnóstico bioquímico**

La enfermedad se caracteriza por la elevación mantenida de las concentraciones plasmáticas de GH y de IGF-I. Existen diversas mediciones bioquímicas:

- GH Basal

Una determinación aislada de la concentración de la GH carece de valor, ya que puede ser normal en algunos pacientes acromegálicos y puede presentarse elevada en sujetos sanos debido a que esta hormona presenta una secreción pulsátil. Los valores de GH también pueden encontrarse elevados en situaciones de estrés físico o psíquico, malnutrición, insuficiencia renal o en la diabetes mal controlada.

De forma arbitraria muchos investigadores han tomado el valor de 5 ng/ml como límite superior de la normalidad. Este umbral carece de fundamento estadístico y en el sujeto sano las concentraciones de GH pueden fluctuar de entre el límite de cuantificación del método analítico y los 15 a 20 ng/ml.

La mayoría de los pacientes acromegálicos no tratados presentan una mayor frecuencia de pulsos secretores de GH que los sujetos sanos, junto con un aumento de las concentraciones de GH entre los pulsos secretores, con lo que la concentración media de la GH a lo largo del día se encuentra significativamente elevada. Por estos motivos la determinación puntual de GH ha de interpretarse siempre dentro del contexto clínico, de esta manera según el nivel obtenido puede ayudar a contrastar el diagnóstico de la enfermedad:

- $GH_{\text{basal}} < 2$ ng/ml: son probablemente niveles normales, no descarta la acromegalia.
- $5 \text{ ng/ml} > GH_{\text{basal}} > 2$ ng/ml: el diagnóstico de la acromegalia es improbable, pero no excluido.

- $10 \text{ ng/ml} > \text{GH}_{\text{basal}} > 5 \text{ ng/ml}$: son claramente anormales y apoyan el diagnóstico de la acromegalia cuando existe sospecha clínica.
- $\text{GH}_{\text{basal}} > 10 \text{ ng/ml}$: la probabilidad de acromegalia se incrementa considerablemente.

➤ Sobrecarga oral de Glucosa

La sobrecarga debe realizarse administrando 75 gramos de glucosa por vía oral con extracciones durante un periodo de tiempo que varia según los diferentes autores, pero la mayoría recomienda entre los 120 y 180 minutos después de la administración de glucosa. En estas condiciones:

- En el sujeto sano la concentración de GH se reduce por debajo de 2 ng/ml.
- En el paciente acromegálico no se presenta la supresión de niveles de la GH, y en muchas ocasiones se produce una anormal elevación de los niveles de GH.

Algunos autores han demostrado que mediante la técnica de inmunoensayo de alta sensibilidad, los sujetos normales reducen sus concentraciones a valores inferiores a 1 ng/ml, por lo que se ha propuesto este límite como criterio de diagnóstico tras la sobrecarga de glucosa.

Actualmente la ausencia de supresión de GH tras la sobrecarga de glucosa se considera esencial para el diagnóstico de la acromegalia, teniendo en cuenta que en ciertas situaciones puede presentarse esta ausencia de supresión: diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatía y malnutrición.

➤ IGF-I

Las concentraciones de IGF-I se correlacionan muy bien con los perfiles de GH de 24 horas y presentan la ventaja de que son más estables que las de GH, debido a que la unión a proteínas transportadoras se traduce en una semivida más prolongada de IGF-I. Además la secreción de IGF-I no es pulsátil y sus niveles no se ven afectados por el estrés ni el ejercicio físico.

Está documentado que existe una alta correlación entre los niveles plasmáticos medios de GH durante 24 horas y una determinación de IGF-I. Los niveles de IGF-I se normalizan cuando la media de GH se reduce por debajo de los 3 ng/ml.

La determinación de la IGF-I es un parámetro más fiable para el diagnóstico y valoración de la actividad de la acromegalia que la determinación basal de GH. El inconveniente radica en que sus concentraciones se ven reducidas en algunos trastornos como la malnutrición, diabetes o insuficiencia renal. La adecuada utilización de este parámetro bioquímico como criterio de diagnóstico requiere por parte de cada laboratorio de análisis la realización de controles normales en la población sana, de modo que se establezcan claramente los intervalos de normalidad en función de la edad y sexo de los sujetos, ya que la secreción de IGF-I se reduce con la edad. En una población adulta mayores de 18 años valores de $\text{IGF-1} > 450 \mu\text{g/l}$ confirman la enfermedad.

Algunos autores consideran que niveles elevados de IGF-I es el mejor marcador bioquímico para el diagnóstico de la acromegalia en pacientes no tratados previamente y para la valoración de la actividad de la enfermedad tras el tratamiento.

El IGF-I también puede determinarse en orina, los estudios en acromegálicos han demostrado que la excreción urinaria de IGF-I corregida por la eliminación de creatinina es significativamente superior a la de los sujetos normales. Se ha determinado también la concentración de IGF-I en saliva de pacientes acromegálicos, aunque todavía no es tan fiable como la determinación sérica.

➤ Secreción integrada de GH

El estudio de la secreción integrada de GH mediante toma de muestras cada 20 minutos durante 24 horas del día o durante un tiempo más limitado, es un método muy fiable para el diagnóstico de la acromegalia. La interpretación de este estudio es el siguiente:

- Sujetos normales: los niveles de GH suelen ser iguales o menores a 1 ng/ml en el 75% de las muestras del perfil diario y presentan un número variable de pulsos (entre 6 y 11) fundamentalmente por la noche.
- Acromegálicos: presentan una secreción integrada de GH caracterizada por una mayor concentración media, un significativo incremento de la frecuencia de los pulsos de secreción y una ausencia de descenso de las concentraciones de GH entre los pulsos a los bajos niveles que se observan en los sujetos normales.

La realización de perfiles de GH es un procedimiento complejo, caro y difícilmente asequible en muchos centros, por lo que no se considera adecuado para el diagnóstico clínico en rutina.

➤ GH urinaria

La determinación de la excreción urinaria de GH mediante inmunoensayos de elevada sensibilidad constituye un buen indicador de la actividad de la acromegalia, los resultados se interpretan como sigue:

- Sujetos normales: eliminan entre 0.4 y 15 ng de GH por gramo de creatinina.
- Acromegálicos: eliminan valores superiores a los 40 ng de GH por gramo de creatinina.

Hay que tener en cuenta que la diabetes mellitus provoca una mayor excreción urinaria de GH.

➤ Respuestas paradójicas

En un porcentaje variable de pacientes acromegálicos se presenta una anormal elevación de la concentración de GH tras la administración de hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

No obstante, no debe utilizarse como criterio de diagnóstico, ya que esta respuesta anormal es una reacción inespecífica que se observa en otras situaciones patológicas: anorexia nerviosa, hipotiroidismo, insuficiencia renal, diabetes o cirrosis hepática. La administración de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) también provoca una respuesta paradójica de GH y prolactina en algunos pacientes acromegálicos. Las respuestas paradójicas de GH a TRH o a GnRH o la prueba combinada de ambas hormonas no debe emplearse como criterio de curación de la acromegalia.

➤ Proteínas transportadoras

Las proteínas transportadoras de factores de crecimiento con interés clínico son la IGFBP3 y la IGFBP1.

La IGFBP3 es la principal proteína transportadora de IGF-I, y su concentración sérica está determinada por la GH y el estado nutricional, así:

- En pacientes con deficiencia de GH las concentraciones de IGFBP3 están reducidas.
- En pacientes acromegálicos las concentraciones se encuentran elevadas respecto a la población normal, se correlacionan con los niveles de IGF-I y concuerdan con la supresión de la GH tras la sobrecarga de glucosa.

La IGFBP1 se correlaciona inversamente con los niveles de GH y parece estar regulada fundamentalmente por la insulina, de modo que:

- La concentración sérica se encuentra elevada en la deficiencia de GH, ayuno y diabetes mellitus.
- La concentración sérica se encuentra reducida en estados hiperinsulinémicos o de exceso de GH.

➤ Concentración de GHRH

La cuantificación de los niveles séricos de GHRH tienen interés en el diagnóstico de los poco frecuentes casos de acromegalia por hipersecreción de esta hormona. Es preciso tener en cuenta lo siguiente:

- Si la hipersecreción de GHRH procede de un tumor hipotalámico que origina hiperplasia somatotropa, las concentraciones en sangre periférica suelen ser normales.
- En el caso de tumores pancreáticos o bronquiales secretores de GHRH, los niveles circulantes se encuentran muy elevados en relación a los sujetos normales.

• **Diagnóstico mediante técnicas de imagen**

En la mayoría de casos la acromegalia está producida por un adenoma hipofisario secretor de GH. La técnica de la resonancia magnética (RM) ha contribuido de manera incuestionable a la visualización de una forma no invasiva de la glándula hipofisaria y ha mejorado el potencial diagnóstico en la patología hipotálamo-hipofisaria.

Todos los pacientes acromegálicos deben ser sometidos a una exploración mediante RM hipofisaria para delimitar con precisión la morfología tumoral. La RM proporciona un mejor contraste que la tomografía axial computadorizada (CAT) para la visualización de los tejidos blandos que rodean la glándula hipofisaria. Esta prueba de imagen o en su defecto la tomografía axial computadorizada permite precisar la localización, el tamaño en los tres ejes del espacio y el grado de extensión supraselar o paraselar, así como la afectación de estructuras vecinas como el quiasma óptico o los senos cavernosos. El volumen tumoral puede calcularse de forma aproximada mediante la ecuación siguiente:

$$\text{Volumen} = (\text{diámetro vertical} * \text{diámetro anteroposterior} * \text{diámetro transversal}) * \pi / 6$$

Desde un punto de vista práctico se dividen estos adenomas en dos grupos:

- Microadenomas: cuando el diámetro es igual o menor a 10 mm
- Macroadenomas: cuando el diámetro es mayor de 10 mm.

Hardy¹⁴ clasificó los adenomas en función de su tamaño y extensión extraselar:

- Grado I: son los microadenomas
- Grado II: macroadenomas que puede tener extensión extraselar, pero no muestran invasión radiológica grosera de las estructuras óseas circundantes.
- Grado III: macroadenomas con invasión ósea localizada.
- Grado IV: macroadenomas con invasión difusa de estructuras óseas.

La mayoría de adenomas detectados por técnicas de imagen son mayores de 10 mm de diámetro, y en el 33% de los casos se objetiva extensión extraselar. Cuando no existe tumor evidenciable mediante la exploración morfológica hipofisaria debe considerarse la presencia de un tumor secretor de GHRH, y las pruebas de imagen deben ir encaminadas a su localización, fundamentalmente en páncreas o el árbol bronquial.

La existencia de receptores para la somatostatina en las células tumorales ha permitido el empleo de la gammagrafía con octreotide marcado con diversos radionucleidos para la visualización de los adenomas hipofisarios secretores de GH. Este procedimiento tienen un valor más limitado que la RM o la CAT para la valoración del tamaño y extensión del adenoma, pero puede ser útil para evaluar el estado de receptores de somatostatina del paciente.

En la Figura 8 se muestra a modo de resumen la patofisiología y diagnóstico de los diferentes tipos de acromegalia⁸.

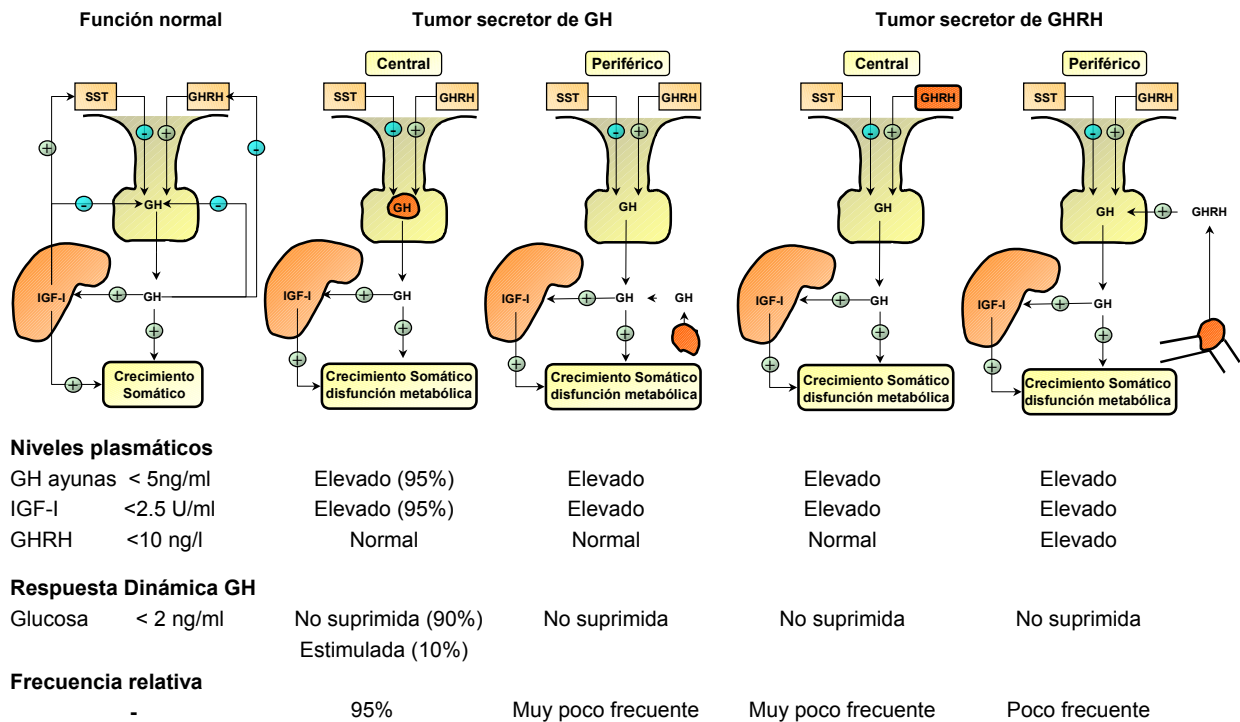


Figura 8. Principales alteraciones patológicas y bioquímicas causadas por la acromegalia.

1.2.1.1.3 OPCIONES TERAPÉUTICAS

Los principales objetivos del tratamiento de la acromegalia son los siguientes¹²:

- Supresión de la hiperactividad del eje GH-IGF-I
- Desaparición o control de los síntomas derivados de la hipersecreción de la GH
- Ablación o reducción de la masa tumoral hipofisaria
- Conservación de la normalidad funcional hipofisaria
- Corrección de alteraciones visuales o neurológicas
- Evitar la recurrencia de la enfermedad
- Tratar las complicaciones cardiovasculares, pulmonares o metabólicas
- Conseguir una calidad y expectativa de vida normales

La normalización de los niveles de la GH no sólo evita la progresión de los síntomas y desarrollo de las complicaciones, sino que también se asocia a un incremento en la expectativa de vida de los pacientes. La mortalidad de los acromegálicos es en general el doble que la población general, sin embargo en los pacientes con concentraciones de GH por debajo de 2.5 ng/ml, la mortalidad es la misma que en la población general. La terapia ha de dirigirse en primer lugar a la eliminación de la fuente de GH o bien a la supresión de la hipersecreción de esta hormona. Las medidas que están disponibles son:

- Cirugía: Adenomectomía transesfenoidal
Extirpación del tumor secretor de GHRH

- Radioterapia hipofisaria:
 - Convencional
 - Partículas pesadas
 - Radiocirugía estereotáctica
- Tratamiento farmacológico:
 - Agonistas dopaminérgicos: Bromocriptina
 - Análogos de somatostatina: Octreotide
Lanreotide
 - Antagonistas de la GH: Pegvisomant

Todas ellas han mostrado eficacia en el tratamiento de los pacientes, pero ninguna de ellas permite asegurar la curación en el paciente individual, y todas presentan efectos adversos que deben tenerse presentes. Por ello es imprescindible una objetiva y sensata valoración de los riesgos y beneficios antes de decidirse por una opción terapéutica determinada.

- **Cirugía**

La resección quirúrgica por vía transesfenoidal es una excelente medida terapéutica en los adenomas hipofisarios secretores de GH. Sin embargo, aunque un gran porcentaje de pacientes obtiene una notable mejoría de sus síntomas y reducción de su hipersecreción de GH, la cirugía no consigue la curación completa de la enfermedad en todos los pacientes.

Los resultados de la cirugía son tanto mejores cuanto menor es el tamaño del adenoma. Desde un punto de vista global, se puede afirmar que aproximadamente un 50% de los pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal presenta una remisión completa de su enfermedad, mientras que el 50% restante muestra actividad en los estudios postoperatorios. Los resultados de la cirugía dependen no sólo del tamaño tumoral, sino también de otras variables como las consecuencias preoperatorias de GH y de IGF-I, la respuesta de GH a glucosa oral y del grado de invasión del tumor. Cuanto mayor es la concentración preoperatoria de GH tanto menor es el porcentaje que normalizan sus concentraciones hormonales tras la cirugía. Empleando como criterio de curación la reducción de la concentración de GH tras la ingesta de glucosa (sobrecarga oral de glucosa) a valores inferiores a 2 ng/ml:

- GH prequirúrgico < 10 ng/ml se curan un 73%
- GH prequirúrgico > 100 ng/ml se curan sólo un 33%

La invasión de estructuras vecinas es un factor de pronóstico de primer orden:

- Tumores no invasivos: en el 72% de los casos se consigue una disminución de la GH basal a valores inferiores a 5 ng/ml
- Adenomas invasivos: sólo el 42% consigue valores < 5 ng/ml

En una revisión de los resultados quirúrgicos obtenidos en un total de 1360 acromegálicos sometidos a cirugía transesfenoidal la frecuencia de complicaciones asociadas a la cirugía fue del 6.7% y la tasa de mortalidad del 1.04%.

Las complicaciones más comunes son rinorrea, sinusitis, lesión del sistema nervioso central, hemorragia, diabetes insípida y meningitis. La rinorrea es la complicación más frecuente y en algunas ocasiones obliga a realizar una nueva intervención. También pueden presentarse lesiones de las vías ópticas con pérdida visual transitoria y lesiones locales sobre ejes hipofisarios con la consiguiente necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

- **Radioterapia**

Los equipos actuales de megavoltaje son capaces de producir rayos x de energías del orden de megaelectrón-voltios, con una alta capacidad de penetración tisular en profundidad. Los aceleradores lineales y el empleo de Cobalto-60 generan también fotones de alta energía con capacidad de producir ionización en profundidad. La técnica más utilizada en el tratamiento de la acromegalia ha sido el tratamiento radioterápico convencional (megavoltaje), administrado en varias sesiones, a lo largo de cinco a seis semanas. Mediante este procedimiento las concentraciones de GH comienzan a disminuir en el primer año de tratamiento y continúan con una reducción progresiva, de manera que a los dos años del tratamiento las concentraciones de GH se reducen un 50% y a los cinco años un 75%.

Estudios prospectivos de seguimiento de pacientes acromegálicos sometidos a radioterapia han mostrado que a los diez años se consiguen reducciones de GH por debajo de 10 ng/ml en el 81% de los pacientes, y por debajo de 5 ng/ml en el 69% de los casos. Cuando el seguimiento se ha seguido hasta los 15 años se alcanza una reducción de la GH por debajo de 5 ng/ml en el 77% de los pacientes. La radioterapia es un método eficaz, pero lento, ya que tarda años en ejercer su acción sobre la secreción de GH. Dada la lentitud en la acción terapéutica es necesario administrar tratamiento farmacológico mientras se espera el efecto terapéutico de la radioterapia. Los niveles plasmáticos de GH decrecen aproximadamente un 50% durante los 2 primeros años de tratamiento, con un decrecimiento posterior aproximado del 15% por año.

Los niveles de GH inferiores a 1 ng/ml son alcanzados solo por el 20% de los pacientes después de 10 a 15 años de tratamiento. Además el porcentaje de reducción de la GH después de la radiación es independiente del valor inicial de GH, por este motivo muchos pacientes con niveles altos de GH (50 a 100 ng/ml) no conseguirán a conseguir niveles normales.

Los efectos adversos de la radioterapia hipofisaria incluyen: pérdida de cabello, paresia de nervios craneales, necrosis tumoral con hemorragia, y en raras ocasiones pérdida de visión. Estos efectos indeseables no son frecuentes, se presentan en sólo un 1% o 2% de los pacientes, y se asocian con dosis elevadas. Se calcula que aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán hipopituitarismo total o parcial después de 10 años. Esta incidencia se incrementa con el tiempo y obliga al tratamiento sustitutivo con glucocorticoides, hormona tiroidea y esteroides gonadales.

- **Tratamiento farmacológico**

Existen en la actualidad tres tipos de tratamiento farmacológico¹⁵: agonistas dopaminérgicos, análogos de la somatostatina y antagonistas de la GH.

- Agonistas dopaminérgicos: Los agonistas dopaminérgicos, entre los que se encuentran la bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergoline y tergulide, se unen al receptor D₂ e inhiben la secreción de la GH de las células somatotropas neoplásicas, por lo que se ha empleado como tratamiento farmacológico de la acromegalia. Se consigue por la supresión directa de la liberación somatótrofa de GH vía acoplamiento negativo de los receptores de dopamina con adenilato ciclasa. En individuos sanos los agonistas dopaminérgicos inducen la secreción de la GH, sin embargo, en pacientes acromegálicos, el tratamiento agudo o crónico con dichos fármacos inhibe la secreción de la GH.

La bromocriptina (2-bromo-alfa-ergocriptina), un derivado del ácido lisérgico, es de todos ellos el fármaco con el que los clínicos han adquirido una mayor experiencia. La mayoría de los pacientes tratados con este compuesto presentan una notable mejoría clínica, sin embargo el control bioquímico de la enfermedad así como la reducción del tamaño tumoral, solo se consigue en un 20% o menos de los pacientes tratados. Por otro lado, se necesitan dosis elevadas en torno a los 20 a 30 mg diarios, y con frecuencia se presentan efectos secundarios como cefaleas, náuseas, vómitos e hipotensión postural.

Como consecuencia la bromocriptina no es considerada hoy en día como agente de primera elección en el tratamiento de la acromegalia, aunque en cierto tipo de pacientes puede resultar de utilidad. Existe un nuevo preparado galénico de acción prolongada en forma de inyección intramuscular, que produce una reducción similar de los niveles de GH y es mejor tolerada que el preparado oral.

El CV 205-502, quinagolida, es un agonista de receptores dopaminérgicos de naturaleza no ergotamínica y de duración prolongada, introducido en clínica recientemente. Su administración ha resultado eficaz en el tratamiento de pacientes con hiperprolactemia. En los últimos años se ha ensayado con pacientes acromegálicos, obteniendo una respuesta similar a la bromocriptina. La combinación de CV 205-502 con octreotide ha demostrado ser eficaz en pacientes resistentes al tratamiento.

Estos fármacos no se consideran fármacos de primera elección, ya que solo un pequeño porcentaje de los pacientes tratados, normalizan sus niveles de GH y IGF-I. Sin embargo, en pacientes con adenomas secretores de GH y prolactina, éstos fármacos (principalmente cabergoline) pueden ser considerados como primera línea de tratamiento.

- Análogos de la somatostatina: Las células neoplásicas secretoras de GH mantienen cierto grado de regulación fisiológica, ya que son capaces de responder adecuadamente a la inhibición mediante la infusión de somatostatina.

La somatostatina carece de utilidad práctica para el tratamiento crónico de la acromegalia, debido a que su semivida es muy corta (unos 2 minutos), a que se precisa de una infusión continua para mantener su acción y a que se produce un efecto rebote al cesar su administración. Además la somatostatina inhibe también la secreción de múltiples hormonas gastroenterohepáticas y la insulina. Estos hechos estimularon la investigación de compuestos análogos de la somatostatina capaces de soslayar los inconvenientes mencionados. En la década de los ochenta se empezaron a desarrollar péptidos análogos con semivida más prolongada, mayor potencia en la inhibición de la GH y una mayor selectividad de acción. Estos análogos se unen con gran afinidad a los receptores de la somatostatina a nivel somatótrofo y a través de una proteína-G inhibitoria suprime la actividad adenilato ciclasa y la secreción de la GH.

Los dos análogos de la somatostatina más ampliamente utilizados para el tratamiento de la acromegalia son el octreotide y la lanreótida, las características de ambos se comentan más adelante. Los análogos de la somatostatina son capaces de alcanzar un control bioquímico de la GH y la IGF-I en un 50 a 60% de los pacientes tratados, y una reducción del tamaño del tumor en aproximadamente un 30%. La mayoría de pacientes tratados con octreotide o lanreotide experimentan una notable mejoría de sus síntomas, como la cefalea, astenia, aumento de las partes blandas, hiperhidrosis, macroglosia, dolores articulares y síndrome de apnea del sueño. Las cifras tensionales se reducen y mejoran las funciones cardíaca y renal. Además de reducir la secreción de GH, en algunos pacientes se consigue una disminución del tamaño tumoral. Los análogos de la somatostatina son en general bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal, deposiciones blandas o diarrea, ligera malabsorción, dolor local en el lugar de inyección, flatulencia y náuseas. Estos efectos suelen presentarse al inicio del tratamiento y remiten a los pocos días. La aparición de coleditiasis se ha descrito en un 3% a 44% de pacientes tratados con octreotide y en un 8% a 14% de los tratados con lanreotide. La inhibición de la motilidad vesicular biliar, la alteración en el vaciado postprandial y los cambios en la composición de la bilis son los principales factores en la litogénesis provocada por los análogos de la somatostatina. Por este motivo se recomienda la realización de ecografías abdominales seriadas en pacientes tratados crónicamente con estos compuestos.

La alteración del metabolismo hidrocarbonado que se produce como consecuencia de la inhibición de la secreción de insulina no produce un grado de intolerancia de trascendencia clínica en la mayoría de pacientes. Es más, en acromegálicos diabéticos tratados con octreotide se ha descrito una mejoría en la tolerancia a la glucosa y en pacientes análogos tratados con lanreotide y antidiabéticos orales se ha observado una reducción de las necesidades de estos últimos.

- Antagonistas de la GH: Recientemente se han desarrollado una nueva línea terapéutica para el tratamiento de la acromegalia, que son los antagonistas de la GH. Los antagonistas de la GH, como por ejemplo el pegvisomant^{16,17}, se unen a los receptores de la GH en la superficie celular, donde bloquean la señal de transducción de la GH inhibiendo la actividad de la GH, y por tanto la producción de IGF-I. Los niveles séricos de la GH no son el marcador óptimo para evaluar la eficacia del tratamiento, ya que el pegvisomant inhibe la actividad de la GH pero no la secreción. Por lo tanto, el mejor marcador bioquímico para los enfermos que siguen este tipo de tratamiento son los niveles de IGF-I.

Una de las principales características de estos antagonistas de la GH es que su eficacia es relativamente independiente del estado del tumor. En otras palabras, los efectos de estos fármacos no son dependientes de la densidad en el tumor de receptores de dopamina y somatostatina, como sucede con los agonistas dopaminérgicos y los análogos de la somatostatina.

El tratamiento con pegvisomant permite la normalización de los niveles de IGF-I en el 97% de 90 pacientes acromegálicos tratados con una dosis media de 18 mg/día durante 12 meses. Además, la terapia con este fármaco está asociada con una mejora significativa de los síntomas del exceso de GH. También se consigue un control de la enfermedad en pacientes que son resistentes o parcialmente resistentes a los análogos de la somatostatina.

A pesar de que la semivida del pegvisomant es muy elevada (más de 120 horas), la administración diaria por vía subcutánea es más eficaz que la administración semanal. En tratamientos prolongados con el pegvisomant se debe controlar el posible crecimiento tumoral y monitorizar la función hepática.

1.2.1.1.4 CRITERIOS DE CURACIÓN

Desde un punto de vista práctico debe adoptarse como criterio de curación el un criterio bioquímico por ser más fácilmente evaluable en pacientes y más uniforme. Algunas series publicadas hasta la fecha han empleado como criterio de curación la presencia de unos niveles basales de GH inferiores a 5 ng/ml. Actualmente este criterio se encuentra inadecuado debido a las fluctuaciones fisiológicas de la GH. La curación de la enfermedad implica la restauración completa de la normalidad en la secreción de GH, en un restablecimiento de la pulsatilidad normal de la GH en el perfil de 24 horas, la restauración de la supresibilidad por glucosa, la eliminación de las respuestas a estímulos no específicos y la normalización de las respuestas a estímulos específicos. A ello habría que sumar la normalización del resto del eje somatotropo, fundamentalmente la vuelta a la normalidad de las concentraciones de IGF-I y de IGFBP3.

Los criterios actuales de curación reconocidos son los siguientes:

- La disminución de la concentración de la GH por debajo de 2 ng/ml tras la sobrecarga oral de 75 g de glucosa

- La normalización de las concentraciones de IGF-I

La realización de un perfil de GH de 6 a 8 horas es recomendable, ya que no es excesivamente complicado y aporta información útil a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento instaurado. Algunos autores exigen una disminución de los niveles de GH por debajo de 1 ng/ml tras la sobrecarga de glucosa para considerar que existe una completa restauración de la normalidad de la secreción de esta hormona.

1.2.1.1.5 ELECCIÓN DE LA TERAPÉUTICA ADECUADA

La decisión clínica ante cada paciente debe ser individualizada, y se ve condicionada fundamentalmente por el tamaño tumoral, la edad, el estado general y las complicaciones de la acromegalia, la disponibilidad de medios técnicos y la capacidad del paciente para seguir la prescripción médica. En términos generales, los pacientes jóvenes tienden a presentar tumores más agresivos y el cuadro clínico se desarrolla más rápidamente. Por el contrario, los ancianos presentan una enfermedad más benigna con un cuadro clínico que se desarrolla de una forma más insidiosa.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la acromegalia son:

- Pacientes con microadenomas y concentraciones de GH moderadamente elevadas (<20ng/ml): señalan la cirugía transesfenoidal como la terapia de elección. Si tras la cirugía se observa la persistencia de la enfermedad o se produce una recidiva tras una curación inicial, el tratamiento más indicado es el farmacológico, siendo los análogos de la somatostatina los agentes de elección. Estos fármacos son más eficaces que los agonistas dopaminérgicos, son muy bien tolerados y sus efectos adversos se ven sobradamente compensados por el beneficio producido. Además, el desarrollo de preparados de liberación prolongada facilita el seguimiento del tratamiento por parte del paciente y soslaya el inconveniente de la necesidad de varias inyecciones subcutáneas al día. Es necesario señalar que la radioterapia también es considerada tratamiento de elección en la acromegalia recidivada o no curada tras cirugía, y que este método es el único que consigue una reducción permanente de los niveles de GH. El tratamiento farmacológico es meramente sintomático y debe emplearse mientras se espera el resultado de la radioterapia. Cuando la radioterapia y la cirugía están contraindicadas, los análogos de la somatostatina constituyen también la primera elección terapéutica. En pacientes resistentes a los análogos de la somatostatina, está indicada la utilización de los antagonistas de la GH. Una desviación de esta norma general estaría constituida por los pacientes ancianos. Aunque en ellos podría estar también indicada la cirugía transesfenoidal, en estos casos, dada la menor agresividad de la enfermedad, algunos autores recomiendan el tratamiento con análogos de la somatostatina en pacientes sintomáticos y la observación en pacientes asintomáticos.

- Pacientes con macroadenomas intraselares no invasores: se recomienda seguir el esquema terapéutico anterior.
- Pacientes con macroadenomas con extensión supraselar y niveles elevados de GH(>20ng/ml): la primera opción de tratamiento es la quirúrgica. El tratamiento preoperatorio con análogos de la somatostatina puede ser útil para la disminución del tamaño tumoral y facilitar la cirugía. Se recomienda durante 3 o 4 meses previos a la cirugía.

Si después de la intervención se normalizan tanto los niveles de IGF-I como la respuesta de GH a glucosa, no se requiere de ninguna intervención terapéutica más. En los casos no curados mediante cirugía, está indicado el tratamiento adicional mediante radioterapia y análogos de la somatostatina. El efecto de los análogos es prácticamente inmediato, lo que permite el control de los síntomas mientras se espera el efecto de la radioterapia. En pacientes con persistencia de actividad bioquímica y clínica de la enfermedad, se puede considerar la co-administración de análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos. Si el paciente es anciano o presenta una enfermedad sistémica debilitante, o su esperanza de vida es limitada y no existen síntomas derivados de la hipersecreción de GH, puede optarse por no realizar terapia alguna. En los casos sintomáticos el mayor beneficio puede lograrse mediante el empleo de análogos de la somatostatina.

1.2.1.2 TUMORES NEUROENDOCRINOS (NET)

Los tumores neuroendocrinos (NETs) son por lo general tumores de progresión lenta y relativamente poco frecuentes (1 o 2 /100000)¹⁸. Pueden ser tumores no cancerígenos (tumores benignos) o tumores cancerígenos (tumores malignos). La mayoría de los NETs se originan en el sistema digestivo (estómago e intestino), sin embargo pueden presentarse en otras partes del cuerpo como los pulmones y páncreas, pudiendo proliferar en otros lugares como el hígado. Cerca de la mitad de los tumores son funcionalmente activos, por ejemplo incrementando la liberación de hormonas y neurotransmisores específicas del tumor, que provocan el síndrome de hipersecreción característico con las consecuentes restricciones en la calidad de vida de los pacientes.

1.2.1.2.1 TIPOS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos se pueden clasificar siguiendo varios criterios: en base a la localización del tumor, en función de la liberación o no de sustancias a la circulación sistémica, en función de los síntomas y tipo de tumor, o basados en las diferentes etapas de la evolución del tumor.

De acuerdo con la localización primaria del tumor, se diferencian varios tipos de tumores neuroendocrinos:

- Tumores del aparato digestivo anterior: el tumor se localiza en el esófago, estómago, duodeno o páncreas.
- Tumores del aparato digestivo medio: el tumor se localiza en el yeyuno, ileón, apéndice o colon derecho (ascendente).
- Tumores del aparato digestivo posterior: el tumor se localiza en el colon transversal, colon izquierdo (descendente), colon sigmoide y recto.
- Otros: los tumores neuroendocrinos pueden localizarse fuera del sistema gastroenterohepático: en el sistema hepatobiliar y bronquial, timo, próstata, ovarios, etc.

En función de la liberación o no de sustancias al torrente circulatorio, se clasifican en dos tipos de tumores:

- Tumores funcionalmente activos: el tumor libera sustancias a la circulación sistémica.
- Tumores funcionalmente inactivos: el tumor no libera sustancias a la circulación sistémica.

Basados en los síntomas y el tipo de tumor, se clasifican en tres grupos:

- Tumores carcinoides: Los tumores carcinoides son el tipo de tumores neuroendocrinos más frecuentes (aproximadamente el 55% de todos los NETs diagnosticados) y pueden ser a menudo cancerígenos. Los tumores carcinoides son tumores de progresión lenta con un alto potencial de metástasis. Estos tumores están normalmente localizados en el tracto digestivo (estómago e intestino delgado) y en el pulmón, y están asociados con niveles elevados de serotonina y otras sustancias vasoactivas (prostaglandinas, bradiquinina, histamina, sustancia P). El 90% de los tumores carcinoides tienen presencia de receptores de la somatostatina y aproximadamente el 90% de los pacientes presentan metástasis, principalmente en el hígado. Un tercio de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales finalmente mueren no por las consecuencias directas del crecimiento tumoral sino por insuficiencia cardíaca.
- Tumores neuroendocrinos gastrenteropancreáticos: son los tumores neuroendocrinos no secretores de serotonina, que se encuentran principalmente localizados en el páncreas y en el duodeno. Estos tumores se denominan en función de la hormona que secretan: insulinoma (tumor pancreático que produce insulina), gastrinoma (tumor pancreático que induce una sobreproducción de ácido gástrico), glucagonoma (tumor pancreático que produce glucagón) y VIPomas (tumor pancreático que produce el polipéptido intestinal vasoactivo = VIP).
- Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 1 (MEN-1): es un desorden hereditario que está asociado con la sobreactividad de las células endocrinas en la glándula pituitaria, en la glándula paratiroides o en el páncreas. El tumor neuroendocrino pancreático puede ser detectado en un 80% de los pacientes con MEN-1.

Una cuarta clasificación, clasifica los tumores en función de la etapa en la que se encuentra el tumor:

- **Localizados:** el tumor se localiza en el apéndice, colon, recto, intestino delgado o estómago, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- **Regionales:** el tumor se ha diseminado desde su localización primaria a los tejidos o ganglios linfáticos adyacentes.
- **Metastásicos:** el tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- **Recurrentes:** el tumor vuelve a aparecer en el mismo lugar que se originó o en otra parte del cuerpo después de haber sido tratado.

1.2.1.2.2 SÍNTOMAS Y CAUSAS

Los distintos tipos de tumores neuroendocrinos afectan a los pacientes de diferentes maneras en función del desarrollo del tumor, de los síntomas que produce y de la propagación o no del tumor. La mayoría de NETs se caracterizan por la sobreproducción de cantidades anormales de hormonas afectando de esta manera a diferentes funciones del organismo. Por ejemplo, la mayoría de tumores carcinoideos secretores serotonina, pueden producir diarrea, dolor abdominal y rubor cutáneo. La aparición de este trío de síntomas se conoce como el síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide también puede provocar broncoconstricción, alteraciones en corazón derecho, pérdida de apetito, pérdida de peso y sibilancia. Otros síntomas comunes de los tumores neuroendocrinos incluyen el dolor de espalda, náuseas e ictericia.

Los tumores neuroendocrinos se generan cuando se forman un grupo de células neuroendocrinas (células secretoras de hormonas) que se dividen continuamente de forma no controlada, provocando la aparición de un tumor. Actualmente se desconoce el desencadenante de este proceso de división anormal.

1.2.1.2.3 DIAGNÓSTICO

Existen diversas pruebas que permiten diagnosticar esta enfermedad. A pesar de todas las pruebas son útiles, dependiendo del tipo y localización del tumor, dichas pruebas tienen mayor o menor relevancia a la hora de diagnosticar la enfermedad. Por estos motivos, normalmente se requiere de varias pruebas de diagnóstico para poder diagnosticar correctamente la enfermedad.

- **Diagnóstico Bioquímico:** Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por la hipersecreción de distintas clases de hormonas según el tipo de tumor. Para confirmar el diagnóstico de un tumor neuroendocrino se pueden realizar diversas mediciones bioquímicas, determinando los niveles de varias hormonas tanto en sangre como en orina.

El diagnóstico del síndrome carcinoide se realiza mediante la determinación en la orina de la excreción en 24 horas de un metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). En estos pacientes también se observan niveles elevados de Cromogranina A en el suero.

- **Diagnostico mediante técnicas de imagen:** Mediante las técnicas de imagen se puede confirmar la posición del tumor y si el tumor se ha extendido en otras partes del organismo:
 - Técnicas con radionucleidos: La gammagrafía tras la administración de producto marcado radioactivamente (octreotide o MIBG = Meta-yodo-bencilguanidina) permite localizar el tumor dentro del organismo.
 - Tomografía axial computerizada (CAT): Esta técnica de rayos X obtiene imágenes tridimensionales de los órganos internos, permitiendo la visualización de la posición y el tamaño del tumor.
 - Resonancia Magnética (RM): Es una técnica de imagen que utiliza el campo magnético y las ondas de radio para formar una imagen que proporciona información de la posición y tamaño del tumor. En algunos pacientes esta técnica está contraindicada (pacientes con marcapasos).
 - Endoscopia: Mediante el uso de un tubo flexible de fibra óptica denominado endoscopio permite examinar la presencia de un tumor en el tracto digestivo. Cuando se examina el estómago el endoscopio se introduce por la garganta (gastroscopia), mientras que al examinar el tubo digestivo el endoscopio se introduce por el ano/recto (colonoscopia).
 - Biopsia: La biopsia implica tomar una pequeña muestra del tejido tumoral. Esta muestra es examinada mediante microscopia permitiendo identificar si el tumor es benigno o maligno.

1.2.1.2.4 OPCIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos depende de múltiples factores como el tipo, tamaño y posición del tumor, si el tumor se ha propagado desde el lugar de origen a otro órgano o tejido, y del estado general de salud del paciente. Por estos motivos, no es de extrañar que para el tratamiento de este tipo de tumores no exista una terapia única. Los resultados de las pruebas realizadas sobre los pacientes permite determinar la mejor opción terapéutica. De esta manera, los principales objetivos del tratamiento de los NETs son reducir el tamaño del tumor y controlar los síntomas de la enfermedad. Existen diversos tipos de tratamientos¹⁹:

- Cirugía:

Se ha comprobado que la cirugía es la única opción terapéutica curativa, por este motivo, se requiere de una cirugía radical del tumor, siempre que sea viable, antes de el inicio de otras terapias. Dependiendo de la localización del tumor, para la extracción del tumor se emplea una de las siguientes operaciones: apendectomía simple, escisión local, fulguración (se elimina el tumor aplicando una corriente eléctrica), resección intestinal, criocirugía (se elimina el tumor por congelación), ligadura de la arteria hepática o embolización de la arteria hepática (reducir el flujo sanguíneo al hígado mediante la aplicación de quimioterapia inyectada directamente en la arteria hepática).

➤ Radioterapia:

El uso de rayos X de alta energía para eliminar las células cancerosa y reducir el tamaño tumoral. Normalmente la radioterapia se reserva para el tratamiento de tumores metastásicos (principalmente en los huesos) que no responden a otros tratamientos.

➤ Análogos de la Somatostatina:

Uno de los grupos terapéuticos de elección para tratar los síntomas de los NETs (principalmente el síndrome carcinoide) son los análogos de la somatostatina (octreotide y lanreótida). La activación de los receptores de la somatostatina por parte de estos análogos, bloquea la secreción de hormonas y neurotransmisores (reduce los niveles de hormonas secretados por los tumores), permitiendo una mejoría en los síntomas de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes se obtiene una mejora en los rubores y diarrea. El tratamiento con lanreótida suele requerir dosis entre 200 y 1500 µg/día administrados en 2 o 3 inyecciones diarias de la lanreótida en solución, o la administración de 2 o 3 inyecciones mensuales (cada 10 o 14 días) de la formulación de liberación prolongada de lanreótida (microesferas), o la administración mensual del Autogel. La expresión frecuente de los receptores de la somatostatina en este tipo de tumores permite también el uso de radioligandos (análogos de la somatostatina marcados radioactivamente).

➤ α-Interferon:

Alternativamente a los análogos de la somatostatina el α-Interferon se utiliza en la terapia de los tumores neuroendocrinos metastásicos. Además de su acción antiviral, el interferon también parece afectar la división celular, actuando sobre el tumor mediante una acción antiproliferativa y reduciendo la secreción de compuestos, que conlleva a una mejoría de los síntomas. Los típicos efectos secundarios del tratamiento con α-interferon (síntomas similares a la gripe) se pueden controlar mediante la administración simultánea de paracetamol. También se administra el α-interferon en combinación con los análogos de la somatostatina. Los tratamientos prolongados producen la aparición de anticuerpos neutralizantes del interferon en un 5-15% de los pacientes.

➤ Quimioterapia:

La quimioterapia debe ser reservada en casos en que existe un crecimiento tumoral rápido, cuando no se controlan los síntomas mediante otras terapias o cuando existe metástasis. Los agentes quimioterápicos más utilizados son la estreptozotocina y el 5-fluorouracilo. También se utilizan la dacarbazina, la doxorubicina, la ciclofosfamida y el metotrexato. En muchos casos se utiliza la combinación de dos agentes quimioterápicos (por ejemplo: estreptozotocina-5-fluorouracilo o estreptozotocina-doxorubicina).

1.2.1.2.5 ELECCIÓN DE LA TERAPÉUTICA ADECUADA

La primera opción terapéutica para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos es la cirugía. Si la cirugía no es posible, la bioterapia con análogos de la somatostatina (octreotide y lanreótida) es la terapia sintomática de elección en pacientes con tumores funcionales. También puede administrarse el α -Interferon como alternativa a los análogos de la somatostatina. En pacientes con gastrinoma, la terapia con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) es el tratamiento inicial de elección. Los pacientes con tumores no funcionales solo son tratados en caso de documentarse el progreso del tumor.

En el caso de una progresión del tumor o funcionalidad bajo alguna de las terapias anteriormente mencionadas, el tratamiento con análogos de la somatostatina puede ser intensificado mediante un escalado de dosis o alternativamente mediante una terapia combinada de α -Interferon y análogos de la somatostatina. Basados en la menor respuesta de los tumores del intestino anterior a la bioterapia, la quimioterapia suele iniciarse después del fallo de la bioterapia en tumores progresivos documentados. La combinación de estreptozotocina y 5-fluorouracilo posiblemente combinado con ácido folínico, es el tratamiento de elección. En caso de tumores neuroendocrinos en estados avanzados, se obtienen una buena respuesta con cisplatino y etoposido. Debido a la poca efectividad de la quimioterapia en pacientes con tumores del intestino medio o posterior, la quimioembolización de las metástasis hepáticas suele seguir a la bioterapia. La respuesta a la quimioembolización puede ser aumentada mediante la administración simultánea de quimioterapia por vía sistémica.

1.2.2 OCTREOTIDE

El octreotide es uno de los análogos de la somatostatina más extensamente utilizado y estudiado²⁰. *In vitro*, el octreotide es 3 veces más potente que la hormona natural en la inhibición de la hormona del crecimiento, mientras que *in vivo*, es como mínimo 20 veces más potente.

1.2.2.1 ESTRUCTURA

Tal y como se ha descrito en apartados anteriores, el octreotide es un octapéptido (8 aminoácidos), en el que la secuencia de tetrapéptido Phe 7 - Thr 10 (secuencia crítica para la actividad biológica) está conformacionalmente establecida por la ciclación de un puente disulfuro entre dos cisteínas. El Thr 8 está reducido a su forma alcohólica y contribuye a la estabilidad frente a la degradación metabólica. En la Figura 9 se muestra a modo comparativo la secuencia de aminoácidos de la somatostatina natural y del octreotide.

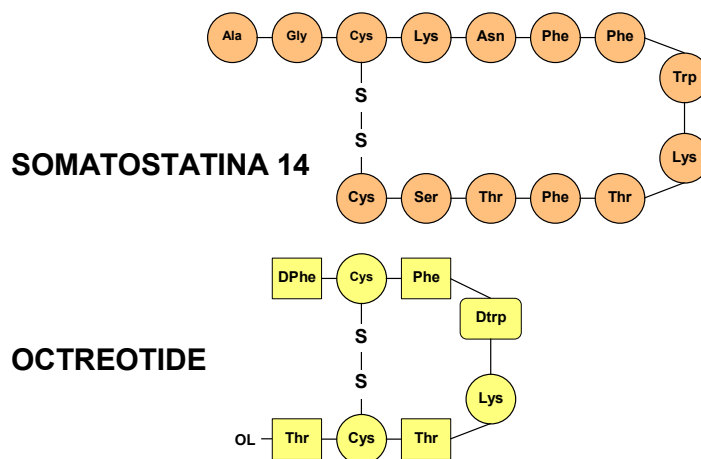


Figura 9. Secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14 y el octreotida.

1.2.2.2 RECEPTORES

El octreotida se une con mayor afinidad a dos subtipos de receptores: el SSTR2 y el SSTR5. El receptor SSTR2 es el principal mediador de la inhibición de la secreción de la GH.

1.2.2.3 FARMACOCINÉTICA

A continuación se describe las principales características del comportamiento farmacocinético del octreotida en el hombre.

1.2.2.3.1 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El octreotida puede administrarse en solución por vía subcutánea 3 o 4 veces al día o a través de una formulación de liberación prolongada por vía intramuscular cada 4 semanas (Octreotide LAR).

La solución de octreotida se administra por vía subcutánea 3 o 4 veces al día, siendo mucho más efectiva cuando se administra a través de una infusión continua. La dosis de octreotida necesaria se individualiza en función de la respuesta clínica y bioquímica de cada paciente. La mayoría de pacientes se tratan con 300 a 1500 µg/día.

Por otro lado, el Octreotide LAR²¹ es una formulación de liberación prolongada de octreotida en forma de microesferas, diseñada para su administración por vía intramuscular una vez cada 4 semanas. Esta formulación está indicada para el tratamiento de la acromegalia en pacientes que se encuentran controlados a través de la administración de la solución de octreotida por vía subcutánea, o en los que la cirugía, radioterapia o la terapia con agonistas dopaminérgicos es inapropiada o inefectiva. Al igual que la solución subcutánea, la dosis de octreotida LAR se individualiza en función de la respuesta clínica y bioquímica, existiendo actualmente cuatro formulaciones con diferente contenido del péptido (10, 20, 30 o 40 mg de octreotida).

1.2.2.3.2 ABSORCIÓN

Los resultados farmacocinéticos del octreotide son muy similares tras la administración en voluntarios sanos como en pacientes acromegálicos. Tras la administración subcutánea de octreotide en el voluntario sano, la absorción es rápida y completa, obteniendo una biodisponibilidad aproximada del 100%. El tiempo (t_{max}) para alcanzar la concentración máxima (C_{max}) es aproximadamente de 20 a 30 minutos y es independiente de la dosis administrada en el intervalo de dosis de 50 a 400 μ g. Los valores de la concentración máxima (C_{max}) aumentan de forma lineal y alcanzan valores entre 2 y 4 ng/ml tras la administración subcutánea de 50 a 100 μ g de fármaco en pacientes.

El Octreotide LAR está compuesto por una matriz de polímero biodegradable, que libera el octreotide en dos fases. En una primera fase, se observa un pico inicial de concentración sérica de octreotide una hora tras la administración, provocado por la liberación del octreotide localizado en la superficie de las microesferas. En una segunda fase, las concentraciones de octreotide descienden hasta las 12 horas y se mantienen bajas hasta 7 días después de la inyección; entonces los niveles aumentan y se obtiene una meseta el día 14. Esta meseta de concentraciones se mantiene estable hasta el día 35 al 60 y entonces disminuye regularmente.

Las concentraciones de octreotide alcanzan el estado de equilibrio estacionario en pacientes con acromegalia después de 3 administraciones intramusculares de octreotide LAR en intervalos de 4 semanas.

1.2.2.3.3 DISTRIBUCIÓN

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos de varias dosis únicas de octreotide (rango de dosis de 25 a 200 μ g), las curvas de concentración sérica demuestran que las características farmacocinéticas no difieren en función de la dosis, obteniéndose un volumen de distribución que oscila entre 18 a 30 l.

En sangre, el octreotide está principalmente distribuido en el plasma y el 65% del principio activo se encuentra unido a lipoproteínas.

Los picos de concentración y los valores de área bajo la curva de las curvas tiempo-concentración correlacionan linealmente con la dosis.

1.2.2.3.4 METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Los datos farmacocinéticos del metabolismo y de la eliminación del octreotide son similares en voluntarios sanos y en pacientes acromegálicos.

La semivida plasmática de este péptido oscila entre los 90 y 110 minutos (la semivida de la hormona natural es aproximadamente 2 minutos) y es independiente de la dosis administrada. En voluntarios sanos se han encontrado valores cuantificables de octreotide entre las 9 y 12 horas después de la administración subcutánea de una solución de octreotide a la dosis de 100 μ g.

El aclaramiento total en los voluntarios sanos es aproximadamente 160 ml/min (equivalente a 9.6 l/h). El aclaramiento en pacientes acromegálicos aumenta hasta un valor de 300 ml/min (18 l/h) y en pacientes con fallo renal crónico el aclaramiento se ve reducido hasta un valor de 75 ml/min (4.5 l/h). El metabolismo hepático del octreotide es extenso, encontrándose valores comprendidos entre un 30 y un 40% de extracción hepática. Remarcar que el octreotide reduce el flujo de sangre hepático entre un 15 y un 30% en el voluntario sano. La fracción de dosis excretada de forma inalterada en la orina oscila entre un 11 a un 20%. La excreción biliar y la proteólisis son también importantes vías de eliminación en la rata y el perro, pero que no han sido estudiados en el hombre.

1.2.2.4 ACTIVIDAD FARMACODINÁMICA

El octreotide posee las propiedades farmacodinámicas cualitativamente similares a las de la somatostatina natural. Así mismo, las propiedades farmacodinámicas de la formulación de liberación prolongada de octreotide no parecen diferir cualitativamente de las obtenidas por la solución administrada por vía subcutánea. Los principales efectos farmacodinámicos del octreotide se encuentran detallados en la Tabla 7.

Organo	Principales efectos farmacológicos
Glándula pituitaria	Inhibe la secreción de hormona del crecimiento (GH) Inhibe la secreción de hormona estimulante del tiroides (TSH)
Páncreas	Inhibe la secreción de insulina, glucagón y bicarbonato pancreático y polipeptido
Tracto Gastrointestinal	Inhibe la secreción de gastrina, motilina, secretina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), neurotensina, ácido gástrico Disminuye el flujo sanguíneo al intestino, disminuye la motilidad intestinal, disminuye la absorción de carbohidratos, aumenta la absorción de agua y electrolitos

Tabla 7. Efectos farmacológicos del octreotide.

El efecto inhibitorio del octreotide sobre diferentes hormonas influye también la motilidad intestinal, el flujo sanguíneo al intestino, y afecta a la vesícula biliar, contribuyendo al incremento en la incidencia de cálculos biliares en pacientes con terapias prolongadas.

El octreotide ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de la acromegalia. El 50 al 80% de los pacientes responde al tratamiento diario subcutáneo con octreotide, sin observarse desensibilización en los tratamientos prolongados, ni efecto rebote al retirar el tratamiento. De esta manera, el tratamiento con octreotide suprime los niveles de GH por debajo de los 5 ng/ml en el 52% de los pacientes y normaliza los niveles de IGF-I en el 53% de los pacientes. En un porcentaje elevado de pacientes (63%), se obtiene una reducción del tamaño tumoral, aunque el grado de reducción no es muy elevado, oscilando entre un 30 a 50% en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento con octreotide mejora varios síntomas clínicos: disminución de la transpiración, descenso o desaparición de los ronquidos, disminución del peso corporal, disminución del volumen de las manos de 25 a 125 ml después de 1 a 4 semanas de tratamiento, mejora en la función cardiovascular y en la hipertensión, disminuye la masa del ventrículo izquierdo si existe hipertrofia ventricular izquierda. En los pacientes con respuesta parcial al octreotide se obtiene una mejora en los síntomas clínicos, y en una minoría de los pacientes se observa una completa resistencia al tratamiento con octreotide.

Normalmente el tratamiento con octreotide es bien tolerado por el paciente, sin embargo frecuentemente se presentan náuseas, calambres y esteatorrea como efectos secundarios, principalmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis. El efecto adverso más importante es la formación de arenilla y cálculos biliares durante el tratamiento prolongado, como resultado de la disminución de la motilidad de la vesícula biliar.

1.2.3 LANREÓTIDA

La lanreótida es otro octapéptido cíclico análogo de la somatostatina de semivida biológica más prolongada que la hormona natural. En la rata la lanreótida es 83 veces más potente que la somatostatina 14 en el bloqueo de la secreción de la GH.

1.2.3.1 ESTRUCTURA

La estructura de la lanreótida es similar a la del octreotide. Esta compuesta por ocho aminoácidos ciclados por un puente disulfuro entre las dos cisteínas, donde se ha substituido el L-Triptófano por un isómero dextrógiro que permite acotar la afinidad del análogo por los receptores con actividad biológica. El Thr en posición 8 está amidado en posición C-terminal para aumentar su resistencia a las peptidasas. El peso molecular es de 1096.34.

En la Figura 10 se muestra la estructura de la lanreótida, mientras que en la Figura 11 se muestra a modo comparativo la secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14 y la lanreótida.

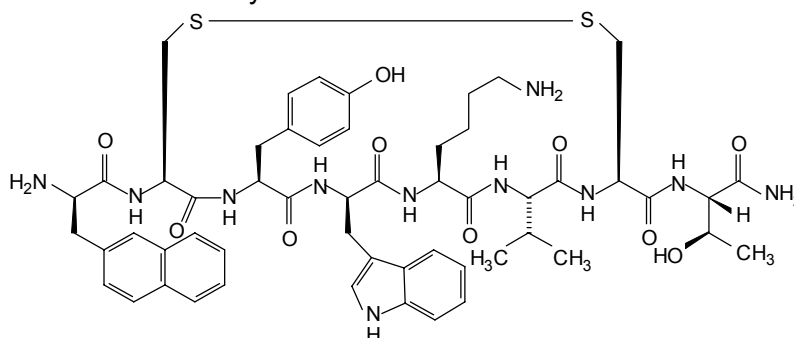


Figura 10. Estructura de la lanreótida.

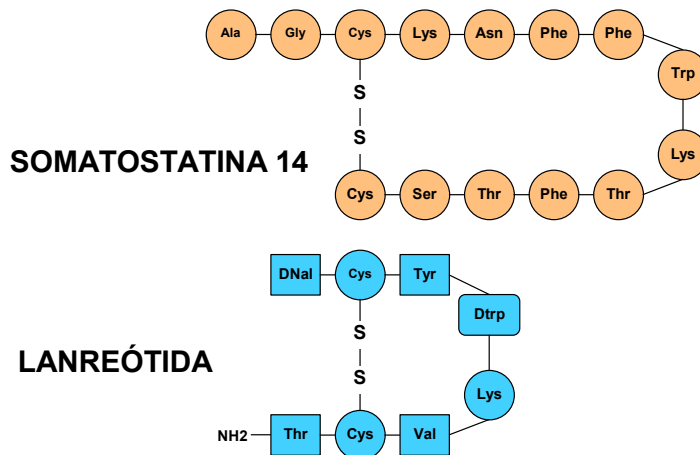


Figura 11. Secuencia de aminoácidos de la somatostatina 14 y la lanreótida.

1.2.3.2 RECEPTORES

La acción inhibitoria específica de la lanreótida por la secreción somatotropa es debida a su afinidad selectiva por los receptores de somatostatina de tipo 2 (SSTR2) y 5 (SSTR5).

1.2.3.3 FARMACOCINÉTICA

A continuación se describen las principales características farmacocinéticas de la lanreótida en el hombre²².

1.2.3.3.1 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Actualmente la lanreótida se presenta en tres formas galénicas de administración:

- Solución de lanreótida: se administra por vía subcutánea 3 o 4 veces al día.
- Microesferas: con un contenido de péptido de 30 o 60 mg, que se administran por vía intramuscular en intervalos de 7, 10 o 14 días.
- Lanreotide Autogel: con un contenido de péptido de 60, 90 o 120 mg, que se administra por vía subcutánea profunda cada 4 semanas.

La administración por vía subcutánea de la solución de lanreótida es comparable a la utilizada con el octreotide, siendo también el tratamiento más efectivo al administrarse mediante una infusión continua.

Las microesferas son una formulación de liberación prolongada de lanreótida, en la que el péptido se encuentra encapsulado en un copolímero ("poly lactide-polyglycolide"). Este polímero, perfectamente biocompatible, es biodegradable y permite una liberación del principio activo durante varios días.

El Autogel es una preparación de liberación controlada de lanreótida. Consiste en la mezcla de lanreótida en forma de acetato y agua para inyección. La hidratación del péptido conlleva a la formación de un gel que permite la liberación sostenida del principio activo durante semanas. Se administra por vía subcutánea profunda mediante el uso de jeringas precargadas.

1.2.3.3.2 ABSORCIÓN

La lanreótida en solución es rápidamente absorbida tras la administración subcutánea a la dosis de 7, 21 y 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$, obteniendo un valor de biodisponibilidad absoluta del 83%. Las concentraciones máximas se alcanzan entre 20 y 50 minutos después de la administración, mostrando valores más altos al aumentar la dosis.

Tras la administración de las microesferas se observan dos procesos de liberación del péptido. En una primera fase, la lanreótida se libera rápidamente, provocado por el péptido localizado en la superficie de las microesferas, y en una segunda fase se observa la liberación de forma progresiva del péptido desde el polímero por la rotura enzimática del copolímero. Por este motivo, el perfil farmacocinético que se obtiene tras la administración de las microesferas es el siguiente: rápido incremento de los niveles plasmáticos tras la administración hasta obtener la concentración máxima (a las 2 horas), seguido por un descenso hasta el nadir (48 horas). Después de este periodo, los niveles vuelven a subir y permanecen por encima de la concentración de 1 ng/ml durante dos semanas después de la primera administración. La biodisponibilidad absoluta es del 46%.

Tras la administración del Autogel se alcanza la concentración máxima sobre las 15 horas, seguido por un descenso progresivo de las concentraciones plasmáticas, manteniendo la concentración de lanreótida por encima de 1 ng/ml durante aproximadamente 4 semanas. La biodisponibilidad absoluta para este formulación es incompleta con un valor que oscila entre el 60 al 70%.

1.2.3.3.3 DISTRIBUCIÓN

Los parámetros farmacocinéticos de distribución han sido evaluados tras la administración intravenosa de una dosis única de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mostrando unos valores de distribución extravascular limitados, con un volumen de distribución en compartimento central (V_d) de 0.6 l/kg y un volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de 0.2 l/kg.

La lanreótida se encuentra unida en aproximadamente un 80% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica.

1.2.3.3.4 METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

La desaparición de la lanreótida tras la administración por vía intravenosa de una solución de péptido a las dosis de 7, 21 y 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en voluntarios sanos es rápida, obteniendo un intervalo de semivida biológica de 0.8 a 1.5 horas. La lanreótida es rápidamente eliminada del organismo con un valor de aclaramiento total de aproximadamente 0.3 l/h/kg (equivalente a 21 l/h), observándose una tendencia a la no linealidad en el rango de dosis administradas (7 a 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$), al disminuir ligeramente el valor del aclaramiento al aumentar la dosis. Si embargo, esta tendencia se considera irrelevante desde el punto de vista terapéutico.

El comportamiento farmacocinético de la lanreótida en pacientes acromegálicos es similar al observado en voluntarios sanos.

Los pacientes con insuficiencia renal muestran un aclaramiento reducido y una mayor semivida respecto al voluntario sano, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento no se ve afectado, pero sí que aumenta el volumen de distribución y la semivida aparente de eliminación. La farmacocinética en población mayor (>65 años) no es diferente a la obtenida por la población joven (<25 años).

La semivida aparente plasmática es de aproximadamente 5 días y 28 días tras la administración de las microesferas y el Autogel, respectivamente. Estos valores tan elevados de la semivida observados respecto al valor tras la administración intravenosa de la solución de la lanreótida, pueden ser explicados por el hecho de que la absorción desde ambas formulaciones (microesferas y Autogel) es muy lenta, mucho más lenta que la eliminación, y por tanto, el proceso limitante es la absorción. Por este motivo, al utilizar formulaciones de acción prolongada la semivida de la fase terminal es representativa del proceso de absorción en lugar del proceso de eliminación. Este fenómeno se conoce como "flip-flop".

La fracción de dosis excretada de forma inalterada en orina en el voluntario sano es muy baja, con valor aproximado del 3%.

En la rata y el perro, la vía más importante de excreción del fármaco es la biliar, obteniendo un valor aproximado de 60% en ambas especies.

1.2.3.4 ACTIVIDAD FARMACODINÁMICA

Al igual que el octreotide, la lanreótida posee las propiedades farmacodinámicas similares a las de la somatostatina natural, siendo la disminución de la secreción de la hormona del crecimiento (GH) una de sus principales acciones.

La acromegalia es una enfermedad heterogénea, por este motivo algunos pacientes son menos susceptibles al tratamiento con lanreótida que otros, y algunos pacientes (un porcentaje bajo) no se ven afectados por el tratamiento. Por este motivo el tratamiento con lanreótida se ha de individualizar en función de la respuesta de cada paciente al tratamiento.

La efectividad del tratamiento de la acromegalia está ligada al número de receptores de somatostatina de las células tumorales y al tipo de terapia. De esta manera, las infusiones continuas son más potentes en la reducción de los niveles de GH que la misma dosis administrada en varias inyecciones diarias. Por este motivo, se han desarrollado diferentes formulaciones que permiten obtener niveles de lanreótida terapéuticos durante periodos de tiempo prolongados (microesferas y Autogel), mejorando la eficacia del tratamiento y evitando los inconvenientes de las inyecciones continuadas.

Se ha demostrado que la lanreótida administrada en forma de microesferas dos veces al mes es tan eficaz como la administración de la solución del péptido por vía subcutánea 3 veces al día. También se ha comprobado que lanreotide Autogel es como mínimo tan eficaz y bien tolerado que las microesferas de 30 mg en el tratamiento de la acromegalia, con la ventaja de poderse administrar cada 28 días²³.

Las microesferas de 30 mg administradas intramuscularmente cada 7 o 14 días permiten controlar los niveles de GH y de IGF-I, obteniendo además una mejora de los síntomas clínicos asociados a la acromegalia: mejora la sudoración nocturna, cefaleas, dolores articulares y astenia en un 74, 66, 61 y 58 % de los casos, respectivamente.

La mayoría de los efectos secundarios al tratamiento con lanreótida son de intensidad leve a moderada, la mayoría asociados a la actividad biológica del péptido en el tubo digestivo: dolores abdominales, diarrea y litiasis vesicular. La frecuencia de aparición de cálculos biliares es relativamente bajo (aproximadamente un 13%), aunque se recomienda la monitorización de la vesícula durante el tratamiento.

1.3 ESCALADO ENTRE ESPECIES

La investigación y desarrollo de nuevos principios activos implica el estudio de los compuestos potencialmente terapéuticos en animales de laboratorio (principalmente ratón, rata, conejo, mono y perro). Por razones éticas, se realizan estudios farmacológicos y toxicológicos del principio activo en animales antes de ser administrado en el hombre. Los datos obtenidos en animales son muy importantes durante el desarrollo del nuevo compuesto, y la farmacocinética en animales de experimentación permite la predicción de los parámetros cinéticos en el hombre. Esta extrapolación, conocida como escalado entre especies, es de mucha ayuda ya que facilita el proceso de transición del régimen de dosificación desde los animales al hombre.

El escalado entre especies es un método de interpolación y extrapolación basado en las similitudes anatómicas, fisiológicas y bioquímicas entre mamíferos que permite a los investigadores extrapolar datos en animales al hombre bajo ciertas condiciones experimentales. En una situación ideal, la farmacocinética y la respuesta tóxica en el animal es idéntica en el hombre. Esta situación no es la habitual, y los estudios en animales continúan proporcionando datos que son cualitativa y cuantitativamente diferentes a los producidos en los estudios en humanos.

En los estudios preclínicos en los que se incorporan dentro del diseño experimental el concepto de escalado entre especies, permiten disponer de la siguiente información:

- Dotar de más significado clínico a los datos obtenidos en experimentación animal.
- Predecir con más precisión la actividad, eficacia y toxicidad de principios activos nuevos destinados al tratamiento de patologías instauradas en el organismo humano.
- Disminuir el número de animales requeridos para la experimentación.
- Acelerar el proceso de aprobación por parte de las Autoridades Sanitarias del compuesto sometido a estudio.

1.3.1 BASES FISIOLÓGICAS

La diferencia más obvia entre los animales de laboratorio y el hombre es el tamaño, que influye en la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo.

En la Figura 12, se muestra la media de los latidos del corazón para varios mamíferos en función del peso corporal en coordenadas cartesianas. En este gráfico, se observa que cuando el mamífero aumenta de tamaño, el número de latidos del corazón disminuyen. Al observar este gráfico, es difícil de poder predecir los latidos de corazón que tendrá el hombre, ya que no existe una relación evidente entre los latidos del corazón por minuto y el tamaño. Por tanto, se concluye que estos datos son insuficientes para predecir los latidos del corazón en el hombre, ya que la curva no puede ser prolongada hasta los 70 kg (peso medio en el hombre) con fiabilidad.

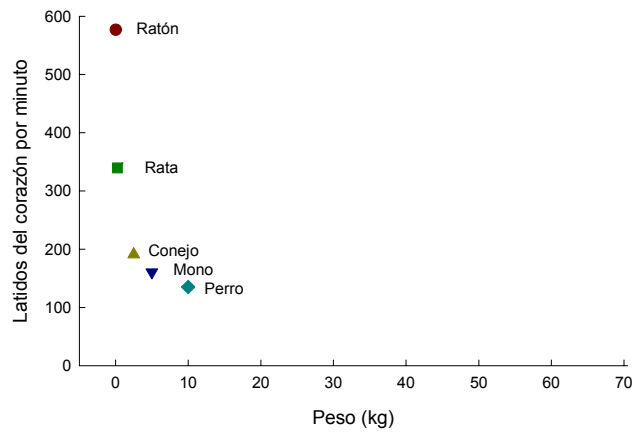


Figura 12. Representación gráfica de los latidos de corazón por minuto frente al peso (kg) correspondientes a distintos animales de experimentación.

En la Figura 13, se muestra los mismos datos pero representados en coordenadas doble logarítmicas. Los datos del ratón, rata, conejo, mono y perro definen una línea recta. La extrapolación de esta línea recta predice un valor de 83 latidos del corazón por minuto en el hombre.

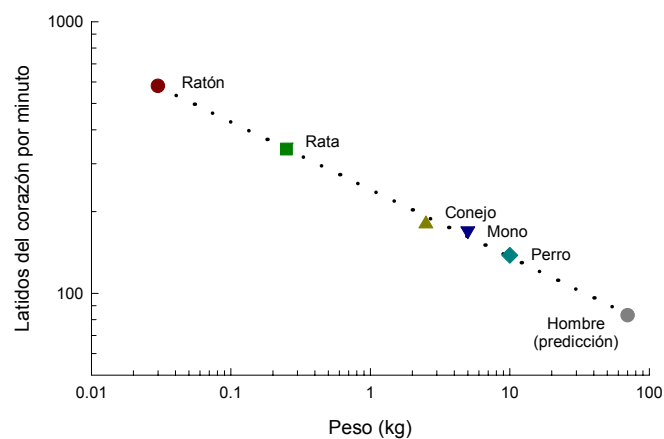


Figura 13. Representación gráfica doble logarítmica de los latidos de corazón por minuto frente al peso (kg) correspondientes a distintos animales de experimentación.

El ajustado por regresión lineal simple por mínimos cuadrados de los datos expuestos en la Figura 13, permite obtener la siguiente ecuación:

$$\text{Log (Latidos por minuto)} = 2.38 - 0.25 \log W \quad (\text{Ec. 1})$$

donde W corresponde al peso corporal expresado en kg, 2.38 es la intersección en el eje de las abscisas y -0.25 es la pendiente de la recta.

Tomando el antilogaritmo de ambos miembros de la ecuación 1, se obtiene una función de potencia, cuya expresión matemática es:

$$\text{Latidos por minuto} = 240 W^{-0.25} \quad (\text{Ec. 2})$$

Esta función relaciona los latidos del corazón por minuto con los pesos de las distintas especies, y puede ser utilizada para proporcionar una estimación robusta de los latidos del corazón en otros mamíferos.

Este tipo de ecuación surge cuando algún órgano o función cambia de forma directamente proporcional con el peso corporal total.

Cuando se utiliza una función exponencial con un solo término relacionado con el peso corporal, se denomina una ecuación alométrica. Alometría proviene de la palabra Griega *allos* (diferente) que significa "por diferente medida".

La ecuación 1, si se considera desde un punto de vista general, puede escribirse como:

$$\text{Log} Y = \log a + b \log W \quad (\text{Ec. 3})$$

donde Y es la variable fisiológica de interés, $\log a$ es la intersección en el eje de las abscisas, W es el peso corporal y b es la pendiente de la recta que relaciona las variables consideradas.

La ecuación 3, expresada en forma de potencia se transforma en la siguiente ecuación:

$$Y = aW^b \quad (\text{Ec. 4})$$

En la práctica, la ecuación alométrica se presenta como en la ecuación 4.

El signo y la magnitud del exponente "b" indica como la variable fisiológica "Y" cambia en función del peso corporal "W". De esta manera el exponente "b" puede tomar los siguientes valores:

- **b < 0**

En estas condiciones la variable fisiológica "Y" disminuye al incrementar el peso corporal. En el ejemplo anteriormente expuesto de los latidos del corazón (ver ecuación 2), el exponente "b" es de -0.25, indicando que a mayor tamaño de las especies animales se obtiene un menor número de latidos del corazón por minuto.

- **b = 0**

En este caso la variable fisiológica "Y" es independiente del peso corporal. Por ejemplo la temperatura corporal es independiente del tamaño, con una temperatura aproximada para todos los mamíferos que oscila entre los 36 y los 38 °C.

- **0 < b < 1**

La variable fisiológica "Y" aumenta al aumentar el tamaño de las especies, pero la variable fisiológica no aumenta tan rápidamente como el peso corporal. Por ejemplo, la ecuación alométrica para el tiempo de circulación del volumen de sangre (segundos) en función del peso corporal (kg) es:

$$Y = 21W^{0.21}$$

El tiempo de circulación es de 10 segundos para un ratón de 0.03 kg y 51 segundos para una persona de 70 kg. Por lo tanto, un aumento de 2000 veces en el peso resulta en solo un aumento de cinco veces en el tiempo de circulación.

La ecuación alométrica del peso del riñón (g) en función del peso corporal (g) es²⁴:

$$Y = 0.0212W^{0.85}$$

Los riñones representan el 1.3 por ciento del peso total de un ratón de 30 g, pero solo un 0.4% del peso corporal de una persona de 70000 g, resultando los riñones del ratón proporcionalmente más grandes en el hombre.

- **b=1**

La variable fisiológica "Y" aumenta directamente proporcional al aumento en el peso corporal. En este caso en especial, la ecuación alométrica se refiere a una ecuación isométrica. Estimaciones del volumen total de sangre (ml) en función del peso corporal (kg)²⁵ varían desde $65.6W^{1.02}$ hasta $77W^{1.0}$; en otras palabras, el volumen de sangre es una proporción constante del peso corporal (aproximadamente 6.5-8%) para todos los mamíferos.

- **b > 1**

La variable fisiológica "Y" aumenta más rápidamente que el incremento en el peso corporal. La ecuación alométrica para el peso del esqueleto en los mamíferos (kg) en función del peso corporal (kg) es :

$$0.0608W^{1.083}$$

En general, las siguientes variables fisiológicas tienden a tener los siguientes exponentes^{26,27}:

- Frecuencias biológicas = -0.25
- Tiempos biológicos = 0.25
- Aclaramiento y velocidades de flujo fisiológicas = 0.75
- Volúmenes = 1

Estos valores son solo aproximaciones, los valores exactos todavía están sujetos a debate, particularmente el exponente para la velocidad metabólica que esta entre 0.67 y 0.77, y más frecuentemente citado como 0.75.

1.3.1.1 ANALISIS DE SIMILITUD

Los ingenieros emplean frecuentemente el análisis de similitud y la teoría del modelo para calcular las características de trabajo de un prototipo desde las dimensiones físicas de un modelo. Estos conceptos se pueden aplicar para comparar mamíferos como sistemas físicos. La similitud física está específicamente definida por números adimensionales llamados criterios de similitud. Estos números son obtenidos a través de cocientes de ecuaciones alométricas. Por ejemplo, el cociente entre el flujo sanguíneo renal por el gasto cardíaco, revela que el flujo sanguíneo renal es aproximadamente el 25 % del gasto cardíaco independientemente de la especie (mamíferos). En este caso, la ecuación del criterio de similitud, sería el siguiente:

$$\frac{\text{Flujo sanguíneo renal}}{\text{Gasto Cardíaco}} \times 100 = \frac{43.06W^{0.77}}{166W^{0.79}} \times 100 = 25.9\% \quad (\text{Ec. 5})$$

donde el flujo sanguíneo renal y el gasto cardíaco son medidos en mililitros por minuto y el peso en kilogramos²⁸. La masa residual ($W^{-0.02}$), correspondiente a la resta de los dos exponentes ($0.77-0.79 = -0.02$), no se considera relevante y se elimina de la ecuación.

Otro criterio de similitud puede ser obtenido dividiendo el tiempo para un respiro por el tiempo de un latido de corazón:

$$\frac{\text{Tiempo Respiro}}{\text{Tiempo Latido}} = \frac{4.7 \times 10^{-5} W^{0.28}}{1.2 \times 10^{-5} W^{0.27}} = 3.9 \quad (\text{Ec. 6})$$

Donde el tiempo está expresado en horas y el peso en gramos²⁴. El ratio entre el tiempo para un respiro por el tiempo de un latido de corazón en los mamíferos es aproximadamente 4. Es decir, que independientemente del tamaño, un mamífero normalmente respira una vez cada 4 latidos del corazón. Como en el caso de la ecuación anterior, la masa residual ($W^{0.01}$) obtenida por la resta de los exponentes, no es considerada relevante y es eliminada de la ecuación.

Adicionalmente, en muchos mamíferos, el número de latidos del corazón por la esperanza máxima de vida ("maximum life span" = MLP) es una constante, en este caso la ecuación es la siguiente:

$$\frac{\text{Tiempo de Vida}}{\text{Tiempo Latido}} = \frac{6.6 \times 10^4 W^{0.29}}{7.7 \times 10^{-5} W^{0.27}} = 8.6 \times 10^8 \quad (\text{Ec. 7})$$

Donde el peso corporal (W) está expresado en kg y el tiempo en horas^{29,30}. En otras palabras, la mayoría de mamíferos tienen de 800 a 900 millones de latidos del corazón durante su vida.

Los mamíferos pequeños tienen una esperanza de vida pequeña, pero al tiempo de morir, han realizado un número equivalente de funciones fisiológicas. Esta relación no se sostiene para el hombre, que vive aproximadamente tres veces más que otros mamíferos de peso similar. El hombre tiene tres veces más respiraciones y tres veces más latidos del corazón en su vida que el predecido por el criterio de similitud, pero el ratio de 4 latidos por respiración permanece constante (ecuación 6). Hay que tener en cuenta que el valor de un criterio no debería ser considerado siempre como fijo y preciso. Una posible desviación del 100% es posible en ciertos casos y puede ser superior si los animales no son similares en su constitución global. El concepto de tiempo equivalente emerge del análisis de similitud: los pequeños mamíferos están realizando las mismas funciones fisiológicas pero mucho más rápido que los mamíferos de mayor tamaño.

1.3.2 ESCALADO ENTRE ESPECIES EN FARMACOCINETICA

El escalado entre especies constituye una importante área de estudio dentro del contexto de la farmacocinética experimental, que tiene como objetivo el estudio y la extrapolación de las interrelaciones de los parámetros anatómicos, fisiológicos y farmacocinéticos entre distintas especies animales de un mismo género.

Se pretende principalmente extrapolar y predecir los niveles plasmáticos y de distribución de los fármacos en el hombre a partir de datos obtenidos en otras especies distintas. A pesar de que entre las distintas especies de mamíferos existen grandes diferencias de tamaño y peso, también se observan muchas similitudes a nivel de ciclos fisiológicos y anatómicos, que permiten el establecimiento de relaciones entre las distintas especies animales.

El escalado entre especies en farmacocinética puede ser realizado mediante varias aproximaciones para optimizar la predicción de los parámetros farmacocinéticos desde los animales al hombre. Sin embargo, no existe ningún método correcto o incorrecto. Los dos métodos más ampliamente utilizados son el método alométrico y los modelos fisiológicos. En general, se utilizan las extrapolaciones alométricas de parámetros compartimentales y/o no compartimentales para aquel grupo de fármacos que responden a cinéticas sencillas (eliminación renal o biliar, poco unidos a proteínas plasmáticas y farmacocinética lineal). Mientras que se emplean extrapolaciones utilizando modelos fisiológicos para aquellos fármacos con farmacocinéticas complejas (altamente metabolizados, altamente unidos a proteínas plasmáticas y cinéticas no lineales).

El tiempo es una magnitud física fundamental en el desarrollo de los distintos procesos fisiológicos y farmacocinéticos. Por este motivo en el escalado entre especies es fundamental asimilar el alcance de dos tiempos, el cronológico y el fisiológico. El tiempo cronológico, corresponde al tiempo que todos conocemos, mientras que el tiempo fisiológico, es el tiempo cronológico que tarda cada especie en realizar un proceso fisiológico. Como consecuencia, cada especie tiene una escala relativa de tiempo.

Se parte de la premisa que todas las especies animales de un mismo género, dadas sus características filogenéticas, realizan igual número de ciclos vitales durante su existencia (Ej: todos los mamíferos realizan el mismo número de latidos del corazón a lo largo de su vida). Sin embargo, la frecuencia con la que se realizan estos ciclos vitales varía de una especie a otra. En el hombre, la escala de tiempo cronológico coincide con la del tiempo fisiológico, mientras que en el resto de especies estos dos tiempos son distintos (Ej: 1 año en el hombre equivalen a 5 en el perro).

Además de las consecuencias de este tiempo sobre los diversos procesos cinéticos, este concepto tiene una consecuencia fisiológica, los animales pequeños, al vivir menos tiempo, también tienen procesos fisiológicos más intensos. De esta manera el aclaramiento hepático de un ratón por unidad de peso de hígado es muy superior al del hombre. Basado en este concepto, se puede esperar que los animales pequeños eliminen los principios activos tras su administración al organismo más rápidamente que el hombre; ya que los animales pequeños tienen proporcionalmente órganos más grandes y tiempos de circulación sanguíneos más pequeños.

1.3.2.1 MODELOS PBPK

Los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK), tratan de describir el complejo esquema del transporte de un fármaco mediante una estructura basada en compartimentos fisiológicamente verdaderos³¹. Estos modelos están principalmente compuestos por dos tipos de compartimentos: compartimentos de tejidos / fluidos / órganos esenciales (Ej: sangre, hígados, riñón y tejido adiposo) y compartimentos de tejidos de especial interés para el fármaco en estudio (Ej: pulmón, intestinos, piel, etc.), conectados por el sistema circulatorio. El número de compartimentos varía de un modelo a otro dependiendo de los datos disponibles, los tejidos de interés y del objetivo de la investigación. La construcción de estos modelos requiere de mucha información como el tamaño de los órganos, la velocidad del flujo sanguíneo de los diferentes órganos, el coeficiente de partición tejido / sangre y el aclaramiento intrínseco del principio activo.

Desde un punto de vista del escalado entre especies, la principal ventaja de los modelos fisiológicos es que proporcionan una aproximación racional para extrapolar la información obtenida en unas especies para predecir el curso temporal de un principio activo en otra. Esto se consigue reemplazando los valores de los parámetros bioquímicos o fisiológicos de la especie test (Ej: animal de laboratorio) por los valores correspondientes de la especie de interés (Ej: el hombre). La principal ventaja de estos modelos es que permiten simular los perfiles tiempo-concentración de varios tejidos en el hombre. Una de las principales limitaciones de estos modelos sucede al validar el modelo, puesto que no es posible obtener perfiles tiempo-concentración en tejidos en el hombre y por lo tanto, solo se pueden comparar los perfiles sanguíneos (suero o plasma) predichos y experimentales.

Los modelos fisiológicos ofrecen integrar la farmacocinética dentro del contexto de la fisiología. Estos modelos son una buena herramienta para examinar las diferencias farmacocinéticas entre especies. Sin embargo, la complejidad matemática y experimental, el alto coste y el consumo elevado de tiempo han limitado una amplia implementación.

1.3.2.2 APROXIMACIÓN ALOMÉTRICA (ALOMETRIA).

Las similitudes anatómicas, fisiológicas y bioquímicas entre las especies animales pueden ser generalizadas y expresadas matemáticamente mediante ecuaciones alométricas^{32,33}. A pesar de que la aproximación alométrica es empírica, es menos complicada y fácil de utilizar que los modelos fisiológicos.

La aproximación alométrica está basada en la función de potencia, representando el peso corporal de varias especies frente el parámetro farmacocinético de interés en escala doble logarítmica (log-log).

La función de potencia se expresa de la siguiente manera:

$$Y = aW^b \quad (\text{Ec. 8})$$

donde Y es el parámetro farmacocinético de interés, W es el peso corporal, y "a" y "b" son el coeficiente y exponente de la ecuación alométrica, respectivamente.

La linearización de la función anterior se obtiene mediante su transformación logarítmica:

$$\text{Log } Y = \text{log } a + b \text{ log } W \quad (\text{Ec. 9})$$

donde "log a" es la intercepción del eje de las abscisas y "b" es la pendiente de la recta.

Los tres principales parámetros farmacocinéticos para la aproximación alométrica son: el aclaramiento total (CL), el volumen de distribución del compartimento central (V_c) y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$). Las secciones siguientes describen las diferentes aproximaciones alométricas utilizadas para extrapolar estos parámetros desde los animales hasta el hombre.

1.3.2.2.1 ACLARAMIENTO

El aclaramiento de un órgano (CL_o) es función del flujo de sangre (Q) y de la tasa de extracción (E).

$$CL_o = Q \cdot E \quad (\text{Ec. 10})$$

Desde un punto de vista fisiológico, la tasa de extracción cuantifica la fracción del flujo sanguíneo que es depurado del fármaco a su paso por el órgano. El aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se define como la capacidad del hígado de depurar el fármaco sin influencia de flujo. El aclaramiento hepático (CL_H) está relacionado con el flujo de sangre hepático y el aclaramiento intrínseco del hígado:

$$CL_H = Q \cdot \left[\frac{CL_{int}}{Q + CL_{int}} \right] \quad (\text{Ec. 11})$$

La relación del flujo sanguíneo, aclaramiento intrínseco y la unión a proteínas plasmáticas puede describirse de la siguiente manera:

$$CL_H = Q \cdot \left[\frac{f_u \cdot CL'_{int}}{Q + f_u \cdot CL'_{int}} \right] \quad (\text{Ec. 12})$$

donde f_u es la fracción de fármaco no unida en la sangre y CL'_{int} es el aclaramiento intrínseco no unido.

Cuando el producto de ($f_u \times CL'_{int}$) es muy pequeño comparado con el flujo de sangre hepático, el aclaramiento hepático puede describirse de la siguiente manera:

$$CL_H = f_u \cdot CL'_{int} = CL_{int} \quad (\text{Ec. 13})$$

Cuando el producto de ($f_u \times CL'_{int}$) es muy grande comparado con el flujo de sangre hepático, el aclaramiento hepático puede describirse de la siguiente manera:

$$CL_H = Q \quad (\text{Ec. 14})$$

Por lo tanto, para fármacos con un valor elevado de CL_{int} , el aclaramiento hepático (CL_H) solo dependerá del flujo sanguíneo hepático.

El aclaramiento total sistémico es una suma de todos los aclaramientos que ocurren desde procesos individuales. El hígado y el riñón son los dos órganos principales para el eliminación de fármacos del organismo. Si se ignora la pequeña contribución de los otros órganos de eliminación, entonces el aclaramiento sistémico puede ser dado por la suma de del CL_H y del aclaramiento renal (CL_R)

$$CL = CL_H + CL_R \quad (\text{Ec. 15})$$

CL , CL_H y CL_R pueden ser correlacionados con el peso corporal. Si un fármaco es extensivamente metabolizado o ampliamente excretado por los riñones, entonces el CL será igual al CL_H o al CL_R , respectivamente.

Un repaso a la literatura indica que en muchos casos el aclaramiento de un fármaco no puede ser predicho correctamente sólo utilizando la ecuación alométrica simple (Ecuación 8). A través de los años muchas teorías y aproximaciones han sido propuestas para mejorar la predicción del aclaramiento por alometría.

Una de estas aproximaciones está basada en el concepto de neotenia³³. La neotenia es un concepto que expresa cierto tipo de prolongación de la juventud o de retardo en el desarrollo del fenómeno evolutivo, que se aplica generalmente al hombre. En esta aproximación el aclaramiento se predice basado en el peso corporal de las especies y la esperanza de vida máxima (MLP):

$$CL = \frac{a(MLP \cdot CL)^b}{8.18 \times 10^5} \quad (\text{Ec. 16})$$

donde 8.18×10^5 (en horas) es la esperanza de vida máxima en el hombre, y "a" y "b" son el coeficiente y el exponente de la ecuación alométrica, respectivamente. El valor de esperanza de vida máxima (MLP) en años ha sido calculada mediante la siguiente ecuación³⁴:

$$MLP(\text{años}) = 185.4 \cdot (BW)^{0.636} \cdot (W)^{-0.225} \quad (\text{Ec. 17})$$

donde el peso del cerebro (BW) y el peso corporal (W) están expresados en kilogramos.

En otra aproximación sugerida por Boxenbaum y Ferting³⁵, se utilizó una ecuación con dos términos de potencia basados en el peso del cerebro y el peso corporal, para poder predecir el aclaramiento intrínseco de fármacos que eran principalmente eliminados por metabolismo oxidativo de Fase I. En esta aproximación predijeron el aclaramiento intrínseco de la antipirina en 15 especies animales utilizando la siguiente ecuación:

$$CL_{u,int} = X \cdot (W)^a \cdot (BW)^b \quad (\text{Ec. 18})$$

donde X es el coeficiente y "a" y "b" son los exponentes de la ecuación alométrica.

Utilizando el producto del peso del cerebro por el aclaramiento, Mahmood y Balian³⁶, intentaron mejorar la predicción alométrica del aclaramiento. En esta aproximación, el aclaramiento en los animales fue multiplicado por el peso del cerebro, y el producto (CL x BW) fue representado en función del peso corporal en escala doble logarítmica. La ecuación alométrica utilizada para predecir el aclaramiento en el hombre de un fármaco, utilizando el peso del cerebro en el hombre de 1.53 kg, fue la siguiente:

$$CL \cdot BW = aW^b \quad (\text{Ec. 19})$$

Mahmood y Balian³⁶ evaluaron 4 métodos distintos para predecir el aclaramiento de 7 fármacos anticonvulsivantes en el hombre desde datos obtenidos de cómo mínimo tres especies animales. Los cuatro métodos fueron: aproximación alométrica simple (ecuación 8), aproximación MLP (ecuación 16), la ecuación de dos términos de potencia de Boxenbaum (ecuación 18) y la nueva aproximación empírica propuesta por los autores (ecuación 19).

De este estudio los autores concluyeron que los cuatro métodos descritos permiten predecir el aclaramiento en el hombre con diferentes grados de exactitud.

Como seguimiento de su estudio previo, Mahmood y Balian³⁷ evaluaron 3 métodos para predecir el aclaramiento de 40 fármacos en el hombre a partir de datos obtenidos en animales (mínimo tres especies). Los tres métodos utilizados fueron: alométrica simple (ecuación 8), aproximación MLP (ecuación 16) y la nueva aproximación empírica propuesta por los autores (ecuación 19).

Concluyeron que el factor determinante en la selección de un método para la predicción del aclaramiento era el valor del exponente: para exponentes entre 0.55 y 0.70 la aproximación alométrica fue la más adecuada para la predicción del aclaramiento; para exponentes entre 0.71 y 1.0 la ecuación alométrica simple sobrestimaba sustancialmente el valor del aclaramiento y el método MLP fue la aproximación más conveniente; y para exponentes >1.0 la alometría simple y el método MLP sobrestimaban sustancialmente el valor del aclaramiento y el producto del aclaramiento y el peso del cerebro predecía el aclaramiento con más exactitud que los otros dos métodos.

Existe mucho interés en la utilización de datos *in vitro* para predecir el aclaramiento en el hombre. En una revisión realizada por Lave *et al*³⁸ sobre este tema, concluyeron que el escalado alométrico basado en la combinación de datos *in vitro* e *in vivo* puede predecir con exactitud el aclaramiento en el hombre en fármacos altamente metabolizados y mejora su predicción comparado con la aproximación de extrapolaciones directas realizadas con el peso corporal. Con esta aproximación el 80% de las predicciones del aclaramiento en el hombre se encuentran incluidas dentro del factor de 2 veces el valor real del aclaramiento en el hombre.

Se ha sugerido que el uso de la superficie corporal (BSA) en lugar de peso corporal en el escalado alométrico podría mejorar la predicción del aclaramiento en el hombre. El aclaramiento de 9 fármacos anticancerígenos fueron comparados utilizando el peso corporal y la superficie corporal³⁹. La superficie corporal de cada especie animal fue calculada con la siguiente fórmula:

$$BSA(m^2) = 1.85 \cdot \left(\frac{W}{70} \right)^{2/3} \quad (\text{Ec. 20})$$

Los resultados del escalado alométrico obtenidos utilizando la superficie corporal no fueron distintos a los obtenidos utilizando el peso corporal, sugiriendo que no existe una ventaja real para la utilización de la superficie corporal para la predicción del aclaramiento.

El escalado entre especies para predecir los parámetros farmacocinéticos en el hombre, se realiza generalmente con datos obtenidos como mínimo de tres especies animales. Se asume que cuanto mayor es el número de especies utilizadas existen más opciones de obtener unas predicciones de los parámetros farmacocinéticos más exactas. Sin embargo, el ensayo con más especies añade tiempo y eleva el coste del desarrollo de un fármaco. Mahmood y Balian⁴⁰ basados en la evaluación de 12 compuestos concluyeron que: tres o más especies son necesarias para obtener una predicción veraz del aclaramiento, y que el volumen de distribución se predice con exactitud utilizando datos desde dos a más especies.

La unión a proteínas plasmáticas puede variar considerablemente de una especie a otra. Como resultado, la distribución y eliminación de los fármacos puede variar entre las diferentes especies. Sin embargo, al determinar el aclaramiento no unido, no se obtiene mejores predicciones que el aclaramiento total.

En un gráfico alométrico del peso del cerebro del primate antropoide frente al peso corporal, el peso del cerebro humano predicho es 3.5 veces más pequeño que el real (predicho=0.45 kg, observado=1.53 kg). Este fenómeno que puede ser debido a la capacidad de adaptación se denomina alometría vertical. Muchos fármacos muestran alometría vertical, como por ejemplo el diazepam, donde el aclaramiento predicho en humanos es 33 veces más grande que el observado. Actualmente no están esclarecidas las causas que provocan la aparición de este fenómeno.

1.3.2.2.2 VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

El volumen de distribución representa el volumen acuoso del organismo en el cual es capaz de distribuirse una cantidad determinada de fármaco, de acuerdo con sus características fisicoquímicas. El volumen de distribución del compartimento central (V_c) se utiliza para relacionar la concentración de plasma de un fármaco a tiempo cero (C_0) y la cantidad de fármaco (X) en el organismo.

$$X = V_c \cdot C_0 \quad (\text{Ec. 21})$$

Existen otras expresiones para el volumen de distribución que son frecuentemente utilizadas. El volumen en estado estacionario (V_{ss}) se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$V_{ss} = CL \cdot MRT \quad (\text{Ec. 22})$$

donde MRT es el tiempo medio de residencia (AUMC/AUC), donde el AUMC es el área bajo de la curva concentración-tiempo frente al tiempo y el AUC es el área bajo la curva de la concentración de fármaco frente al tiempo.

El volumen de distribución área (V_{area}) también conocido como V_β , se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$V_\beta = CL / \beta \quad (\text{Ec. 23})$$

donde β es la constante de eliminación.

Generalmente, el volumen de distribución correlaciona bien con el peso corporal. Se considera que se obtiene una buena predicción del volumen de distribución si el volumen es aproximadamente proporcional al peso corporal (Ej: $W^{1.0}$). Sin embargo, esto no sucede en todos los fármacos, ya que en muchos fármacos se obtienen valores inferiores a la unidad (0.81 y 0.86 para el topiramato³⁶ y diazepam³⁶, respectivamente).

1.3.2.2.3 SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN

Solo con la predicción del aclaramiento no es suficiente para establecer el primer esquema de dosificación en el hombre. La $t_{1/2\beta}$ y el V_c también juegan un papel importante en esta dirección. En un modelo de un compartimento, la $t_{1/2\beta}$ puede ser relacionada con el volumen y el aclaramiento mediante la siguiente ecuación:

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693 \cdot V}{CL} \quad (\text{Ec. 24})$$

En la practica se obtiene una pobre correlación entre la $t_{1/2\beta}$ y el peso corporal a través de las especies, y por lo tanto el valor predicho de $t_{1/2\beta}$ puede ser erróneo. Esta pobre correlación puede deberse al hecho de que la $t_{1/2\beta}$ es un parámetro híbrido, y por lo tanto no está directamente relacionado con una función fisiológica del organismo.

Mahmood y Balian³⁶ compararon la capacidad de predicción de la $t_{1/2\beta}$ utilizando la ecuación 24 y la alometría simple (peso corporal frente $t_{1/2\beta}$). Los resultados indicaron que la $t_{1/2\beta}$ puede ser predecida con más exactitud utilizando la ecuación 24 que la alometría simple, proporcionando estimas razonablemente exactas del aclaramiento y el volumen obtenidas por alometría. La ecuación 24 es solo cierta para modelos de un compartimento, sin embargo, los autores mostraron que esta ecuación puede ser utilizada en modelos de dos compartimentos para propósitos predictivos.

1.3.2.2.4 TIEMPOS FARMACOCINÉTICOS

Otra aproximación utilizada para el escalado entre especies se basa en la utilización del concepto de "tiempo invariante entre especies".

En tiempo cronológico, cuando el tamaño de un animal aumenta, los latidos del corazón y el número de respiraciones disminuye. Sin embargo, en una escala de tiempo fisiológico, a pesar de su tamaño, todos los mamíferos tienen el mismo número de latidos del corazón y respiraciones a lo largo de su vida. El tiempo fisiológico puede ser definido como el tiempo requerido para completar un evento fisiológico independientemente de las especies. Por lo tanto, los procesos fisiológicos en los animales pequeños son más rápidos y la esperanza de vida más corta. El tiempo fisiológico puede ser obtenido transformando el tiempo cronológico en tiempo invariante entre especies. Dedrick y colaboradores⁴¹ fueron los primeros en aplicar el concepto de tiempo invariante entre especies en la disposición del metotrexato en cinco especies distintas de mamíferos tras su administración por vía intravenosa. La transformación del tiempo cronológico a tiempo fisiológico se obtiene aplicando las siguientes ecuaciones:

$$Y - axis = \frac{\text{Concentracion}}{\left(\frac{\text{Dosis}}{W}\right)} \quad (\text{Ec. 25})$$

$$X - axis = \frac{Tiempo}{W^{0.25}} \quad (Ec. 26)$$

donde W es el peso corporal expresado en kg.

Transformando el tiempo cronológico al tiempo fisiológico, las concentraciones de metotrexato se superimponían en todas las especies. Los autores denominaron esta transformación como tiempo equivalente.

Más adelante Boxenbaum^{32,33} refinó el concepto de tiempo equivalente introduciendo dos nuevas unidades de tiempo farmacocinético el Kallynochron y el Apolysichron. El Kallynochron y el Apolysichron son unidades de tiempo transformadas utilizando los valores de los exponentes obtenidos en las siguientes ecuaciones para el aclaramiento y el volumen de distribución:

$$CL = aW^b \quad (Ec. 27)$$

$$V = xW^c \quad (Ec. 28)$$

Kallynocron (gráfico elemental de Dedrick):

$$Y - axis = \frac{Concentracion}{\left(\frac{Dosis}{W}\right)} \quad (Ec. 29)$$

$$X - axis = \frac{Tiempo}{W^{(1-b)}} \quad (Ec. 30)$$

donde b es el exponente del aclaramiento

Apolysichron (gráfico complejo de Dedrick):

$$Y - axis = \frac{Concentracion}{\left(\frac{Dosis}{W^c}\right)} \quad (Ec. 31)$$

$$X - axis = \frac{Tiempo}{W^{(c-b)}} \quad (Ec. 32)$$

donde b y c son los exponentes del aclaramiento y volumen, respectivamente.

Unos años después Boxenbaum mostró como calcular dos nuevos tipos de unidades de tiempo farmacocinético (Dienetichrons y Syndesichrons) introduciendo nuevos parámetros fisiológicos, la esperanza de vida máxima (MLP) y el peso del cerebro (BW), respectivamente.

Para el cálculo de los Dienetichrons se parte de la siguiente ecuación alométrica para el aclaramiento:

$$CL \cdot MLP = aW^b \quad (Ec. 33)$$

La transformación del tiempo cronológico a Dienetichrons se obtiene dividiendo el eje de las x o tiempo por la MLP. Por ejemplo, para el gráfico complejo de Dedrick, el eje de las x o tiempo fue normalizado de la siguiente manera:

$$X - axis = \frac{Tiempo}{MLP} \cdot \frac{1}{W^{c-b}} \quad (Ec. 34)$$

Por otro lado, para el cálculo de los Syndesichrons se parte de la siguiente ecuación alométrica para el cálculo del aclaramiento:

$$CL = a \cdot W^b \cdot BW^d \quad (Ec. 35)$$

De una manera similar pero introduciendo el término del peso del cerebro (BW) se obtiene la transformación de tiempo cronológico a Syndesichrons.

$$X - axis = W^{c-b} \cdot BW^{-d} \cdot Tiempo \quad (Ec. 36)$$

donde c es el exponente para el volumen de distribución, y b y d son los exponentes del aclaramiento para el peso corporal y peso del cerebro, respectivamente.

1.3.2.2.5 CONDICIONES DE APLICACIÓN

Las condiciones básicas para que se pueda aplicar correctamente el escalado entre especies son las siguientes:

- Farmacocinética de primer orden en todas las especies en el ámbito de dosis ensayadas.
- El porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas sea similar (sino hay que utilizar la fracción libre de fármaco) y lineal para el intervalo de concentraciones utilizadas corrientemente en todas las especies.
- Los procesos de eliminación sean físicos (renal o biliar) y similares entre especies.
- Se disponga de suficientes datos farmacocinéticos tras la administración intravenosa en más de dos especies animales distintas.
- No se debe incluir los datos obtenidos en el hombre dentro del escalado entre especies, solo deben servir como valores de referencia.
- Los exponentes al aplicar la ecuación alométrica ($Y=aW^b$) para los parámetros farmacocinéticos serán similares a las correspondientes variables fisiológicas: semivida $\sim W^{0.25}$, aclaramiento $\sim W^{0.75}$ y el volumen de distribución $\sim W^{1.0}$.

El concepto de escalado entre especies en farmacocinética puede ser útil como una herramienta en el desarrollo de un fármaco, ya que puede permitir la predicción de la farmacocinética de un fármaco en el hombre a partir de datos obtenidos en distintas especies animales. La utilidad de esta aproximación está principalmente indicada en compuestos en los cuales una gran proporción del aclaramiento total es atribuible a procesos físicos, como son la excreción biliar o renal del producto inalterado. En base a estos conceptos, los péptidos pequeños son potencialmente los candidatos ideales para el uso del escalado entre especies para predecir la farmacocinética en el hombre.

Con la finalidad de comprobar la utilidad del escalado entre especies, la mayoría de estudios incluyen 3 o más especies para verificar este concepto. Sin embargo, en la actualidad, en muchos casos solo se dispone de datos de solamente dos especies animales antes de la administración de un nuevo fármaco en el hombre. Por ejemplo, durante las evaluaciones toxicológicas en las que se obtienen datos toxicocinéticos, se suelen utilizar solo dos especies animales, un roedor (normalmente ratón o rata) y otra especie no roedor (perro o mono).

1.3.2.2.6 APROXIMACIÓN POBLACIONAL

La farmacocinética poblacional pretende obtener información acerca del comportamiento farmacocinético medio del fármaco en una determinada población así como, la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos del fármaco sometido a estudio y la variabilidad residual (ver explicación más extensa en el apartado de Material y Métodos). Una de las aplicaciones, aunque no muy utilizada, del análisis poblacional es el escalado entre especies. Las principales características del escalado entre especies utilizando la aproximación poblacional son las siguientes:

- El escaldado entre especies se realiza utilizando todos los datos de tiempo - concentración y los pesos individuales provenientes de las distintas especies animales en estudio.
- Los coeficientes y los exponentes que caracterizan la relación entre parámetros farmacocinéticos y las características de las distintas especies (peso corporal, peso del cerebro, esperanza de vida máxima, evolución de la enfermedad, etc.) se estiman en un solo paso, seleccionando el modelo que mejor describe los datos de tiempo - concentración.
- Permite analizar datos escasos ("sparse") y no balanceados (bastante frecuente en estudios con animales).
- Permite estimar la variabilidad interindividual (interespecies) y la variabilidad residual (intraespecies).
- Permite la inclusión de otras covariables a parte del peso corporal que describen el estado del animal (Ej: embarazo).
- Al no incluir los datos del hombre en el análisis alométrico es posible, mediante extrapolaciones obtener el perfil farmacocinético del compuesto en el hombre.
- Mediante la aproximación poblacional se puede establecer un diseño óptimo para el muestreo en estudios posteriores en el hombre.

1.3.2.3 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En este apartado se realiza un resumen de los artículos más relevantes donde se ha realizado el escalado entre especies. Estos artículos se han clasificado en 4 grandes grupos:

1.3.2.3.1 ESCALADO ENTRE ESPECIES: ALOMETRIA

En este apartado se incluyen los artículos más recientes y no citados anteriormente citados, en los que se ha realizado alometría simple para el escalado entre especies.

En el año 2000, Feng *et al*⁴² realizaron un estudio alométrico con 37 fármacos distintos. Asumiendo que las compañías farmacéuticas durante las primeras fases de desarrollo de un fármaco consideran un error aceptable predecir el doble del valor de los parámetros, concluyeron que la estimación del aclaramiento en el hombre es más precisa si se utiliza la concentración de fármaco libre (sólo para fármacos con diferente unión a proteínas plasmáticas entre las especies), y que también se obtiene una mejora en la predicción al utilizar el peso cerebral (sólo cuando el exponente alométrico es > 0.85).

En el año 2001, Sukbuntherng *et al*⁴³, estudiaron la farmacocinética y las relaciones alométricas (*in vivo* e *in vitro*) de un nuevo agente anti-angiogénesis (SU5416) en el ratón, rata, perro y en pacientes con cáncer tras su administración por vía intravenosa. Mediante la alometría simple obtuvieron unas predicciones en el hombre del CL, Vss y CL_{int} razonablemente buenas (dentro de 4 veces el valor observado). Sin embargo, mejoraron la predicción en el hombre (dentro de dos veces el valor observado) utilizando solo los datos provenientes de los roedores.

En el año 2002, Mahmood *et al*⁴⁴, utilizaron datos farmacocinéticos de ocho fármacos principalmente excretados por la bilis, administrados, como mínimo, en tres especies animales distintas, para poder determinar el mejor método alométrico para la predicción del aclaramiento en el hombre. Utilizaron la regla de los exponentes³⁷ para seleccionar uno de los siguientes métodos alométricos: alometría simple, CL·MLP (esperanza máxima de vida) o CL·BW (peso del cerebro). Estimaron un factor de corrección ajustando la velocidad del flujo de bilis basado en el peso corporal (flujo de bilis = ml/día/kg) o basado en el peso del hígado (flujo de bilis = ml/día/kg de hígado). Concluyeron que se obtenía una mejora en la predicción del aclaramiento en el hombre en fármacos excretados por vía biliar utilizando el factor de corrección biliar.

En el año 2003, Osterberg *et al*⁴⁵, investigaron la farmacocinética de un nuevo modulador selectivo del receptor del estrógeno (levormeloxifeno) en el ratón, rata, mono y hombre tras su administración por vía oral. Se utilizó la aproximación alométrica para predecir los parámetros farmacocinéticos en el hombre, obteniendo unos resultados pobres: el Vss/F predicho era 3 veces superior al observado en el hombre, mientras que el CL/F predicho se desviaba de 21 a 25 veces respecto al valor observado en función del método de escalado utilizado (alometría simple, utilización del peso del cerebro y MLP).

En el año 2004, Prueksaritanont *et al*⁴⁶ estudiaron la farmacocinética de antagonista $\alpha_v\beta_3$ (tratamiento de la osteoporosis) en diferentes especies animales (ratón, rata, perro y mono). Con los parámetros cinéticos obtenidos en animales mediante alometría simple obtuvieron un aclaramiento de 1-3 ml/min/kg y un volumen de distribución de 0.1-0.3 l/kg en el hombre. Basado en estos resultados se prevé que este compuesto exhiba un perfil farmacocinético oral favorable (biodisponibilidad entre 50-80%).

En 2004, Bhamidipati *et al*⁴⁷ realizaron un estudio alométrico con el linezolid (nueva oxazolidinona) administrado en el ratón, rata y perro, para predecir la farmacocinética en el hombre. Aplicando la alometría simple obtuvieron unos exponentes alométricos de 0.66 y 0.92 para el aclaramiento y el volumen de distribución, respectivamente. Los parámetros predichos en el hombre (CL=4.68 l/h y Vss=37.1 l) están dentro de los límites de los valores observados en clínica (CL=4-10.5 l/h y Vss=21-53 l). Los autores concluyen que este análisis retrospectivo sugiere que el escalado entre especies puede ser utilizado como herramienta prospectiva para predecir los parámetros cinéticos en el hombre de nuevas oxazolidinonas.

Ward *et al*^{48,49} en el año 2004, evaluaron la predicción del aclaramiento y el volumen de distribución en el hombre tras la administración intravenosa en la rata, perro y mono de 103 fármacos no proteicos. Concluyeron que el mejor método de estimación del aclaramiento humano cuando solo se disponen de datos dos especies animales es la alometría corregida por el porcentaje de flujo sanguíneo en el hígado. Además, que la predicción del CL como en la del Vd, el mono es la especie que tiende a proporcionar las mejores predicciones.

En 2005, Bae *et al*⁵⁰ realizaron un estudio alométrico con el oltipraz (fármaco para el tratamiento de la esquistosomiasis) administrado por vía intravenosa en el ratón, rata, conejo y perro, para predecir la farmacocinética en el hombre. Obtuvieron una aceptable correlación con el peso y el CLxMLP y una superimposición de los perfiles farmacocinéticos al aplicar el dienetichron como tiempo invariante. Al no disponer de datos en el hombre no se pudo evaluar la capacidad de predicción.

1.3.2.3.2 ESCALADO ENTRE ESPECIES: TIEMPOS FARMACOCINETICOS

Existen varios artículos en los que tratan de relacionar diferentes tiempos farmacocinéticos (cronológico, equivalente, kallynochrons, etc..) con las concentraciones de fármaco en distintas especies animales, con la finalidad de poder obtener la unidad de tiempo que permita la superimposición de las curvas tiempo-concentración en todas las especies ensayadas.

En 1993, Puigdemont *et al*⁵¹, calcularon diferentes tiempos farmacocinéticos (kallynochrons, apolysichrons, dienetichrons y syndesichrons) con los datos obtenidos con la propafenona (agente antiarrítmico) en ocho especies animales (ratón, rata, conejo, perro, oveja, hombre, vaca y caballo) tras su administración

por vía intravenosa. Concluyeron que el Syndesichron fue la unidad de tiempo que permitió obtener la mejor superimposición de las curvas tiempo-concentración para todas las especies ensayadas.

En 1995, Lave *et al*⁶², realizaron un estudio comparativo sobre la precisión de la predicción en humanos mediante dos aproximaciones de escalado entre especies, la alometría y las transformaciones de tiempo-concentración, utilizando los datos de una proteína terapéutica (interferon- α A) administrada por vía intravenosa en la rata, conejo, perro y mono. Las ecuaciones alométricas infravaloraron entre 2 y 3 veces los valores observados del CL y el Vss en el hombre. El uso de los tiempos farmacocinéticos (equivalente, kallynochron, y apolysichron), mejoraron un poco las predicciones farmacocinéticas en el hombre, aunque siempre obteniendo valores inferiores a los observados.

En 1999, Mahmood *et al*⁶³, compararon la capacidad de predicción en el hombre mediante la aproximación alométrica con la capacidad de predicción de los métodos que utilizan el concepto de tiempo invariante (equivalente, kallynochron, apolysichron y dienetichron) en 3 fármacos: etosuximida, ciclosporina y ciprofloxacino administrados por vía intravenosa en diferentes especies animales (ratón, rata, conejo y perro). Concluyeron que en los fármacos ensayados se obtuvieron estimas similares en los parámetros farmacocinéticos utilizando las dos aproximaciones (alometría y método de tiempo invariante).

En el año 2002, Cho *et al*⁶⁴, estudiaron las relaciones alométricas del Bisofenol A (agente químico utilizado en la producción de resinas epoxi) tras la administración a través de un bolus intravenoso de dicho compuesto en distintas especies animales (ratón, rata, conejo y perro). La transformación a diferentes tiempos invariantes (kallynochron, apolysichron y dienetichron) mostraron que los datos de las diferentes especies animales eran superimponibles. Con estos datos realizaron una predicción de los principales parámetros farmacocinéticos en el hombre ($t_{1/2}$, CL y Vss). La limitación de este estudio radica en que no disponían de datos de la farmacocinética del Bisofenol A en el hombre, por lo tanto no se pudo demostrar la validez de la predicción en el hombre.

En el año 2003, Shin *et al*⁶⁵, examinaron la disposición farmacocinética de un nuevo anticancerígeno (SJ-8029) en el ratón, rata, conejo y perro tras su administración por vía intravenosa. Basados en los datos en animales estimaron la farmacocinética en el hombre utilizando la alometría simple y varios tiempos invariantes (kallynochron, apolysichron y dienetichron). Concluyeron que los valores obtenidos pueden ser útiles en el diseño de los primeros estudios en el hombre. Al igual que en el estudio anterior, no se disponía de datos en el hombre que permitieran demostrar la capacidad de predicción de estos modelos alométricos.

1.3.2.3.3 ALOMETRIA EN PROTEINAS TERAPEUTICAS

No existe mucha bibliografía en la que se haya realizado alometría en fármacos con estructura proteica, pero en estos estudios se han obtenido resultados bastante satisfactorios al realizar el escalado entre especies.

En 1991, Mordenti *et al*⁵⁶ realizaron un estudio alométrico utilizando 5 proteínas terapéuticas (CD4 recombinante, CD4-IgG, hormona del crecimiento, activador del plasminogeno tisular y la relaxina) que cubren un amplio intervalo de peso molecular (de 6 a 98 kD). Obtuvieron para cada una de las proteínas ensayadas buenas correlaciones alométricas, con exponentes alométricos de 0.65 a 0.84, 0.83 a 1.05 y 0.84 a 1.02, para el aclaramiento, volumen de distribución inicial y volumen de distribución en estado estacionario, respectivamente. Para moléculas pequeñas se espera obtener valores de los exponentes de 0.6-0.8 y de 0.8-1 para el aclaramiento y los volúmenes, respectivamente. Con estas ecuaciones alométricas obtuvieron unas predicciones razonables de los parámetros farmacocinéticos en el hombre.

En 1996, Brocks *et al*⁵⁷ investigaron la viabilidad del escalado entre especies en un péptido hematoregulador (SK&F 107647) utilizando datos en dos especies animales (rata y perro) y enfermos oncológicos tras su administración intravenosa. Realizaron dos aproximaciones alométricas, primero, y para predecir los valores en humanos a partir de los datos de las dos especies animales, utilizaron la ecuación alométrica (parámetro predicho en el hombre = aW^b) donde "a" es el valor del parámetro en la especie animal (expresado en ml/min/kg), "W" es el ratio del peso corporal del hombre respecto a la especie animal, y "b" es el exponente alométrico (fijado a -0.3 y 0, para el CL y Vss, respectivamente). En un segundo análisis, realizaron la regresión alométrica, obteniendo unos exponentes alométricos de 0.63, 0.94 y 0.29, para el CL, Vss y $t_{1/2}$, respectivamente, valores similares a los obtenidos con otros péptidos. En ambas aproximaciones obtuvieron unas predicciones razonables en el hombre, teniendo en cuenta que sólo se utilizaron datos de dos especies animales (rata y perro).

En el año 2000, Khor *et al*⁵⁸, estudiaron la farmacocinética y las relaciones alométricas del rPSGL-Ig (proteína recombinante que actúa como antagonista de la P-selectina) en el ratón, rata, mono y cerdo tras su administración por vía intravenosa. Obtuvieron unos exponentes alométricos de 0.93 y 1.064 para el CL y Vc, respectivamente y predijeron los parámetros farmacocinéticos en el hombre, para estimar la dosis apropiada en los futuros estudios clínicos. No disponía de datos en el hombre que permitieran demostrar la capacidad de predicción del modelo.

En 2004, Mahmood⁵⁹ realizó un estudio para comprobar si la regla de los exponentes para la predicción del aclaramiento en el hombre de fármacos no proteicos³⁷, también podía ser aplicada en macromoléculas peptídicas. Utilizó datos de 15 proteínas terapéuticas administradas intravenosamente en al menos 3 especies animales distintas; concluyendo que el aclaramiento en el hombre

podía ser predicho con exactitud utilizando la alometría simple (exponente alométrico más grande de 0.7 y más pequeño que 1) o la alometría utilizando como factor de corrección el peso del cerebro (exponente alométrico más grande de 1). También comprobó que para obtener predicciones fiables son necesarios datos en más de dos especies animales.

En el año 2004, Ducongé *et al*⁶⁰, estudiaron la viabilidad de la alometría simple tras la administración intravenosa de un anticuerpo monoclonal de murina (ior EGF/r3) en cinco especies distintas (ratón, rata, conejo, perro y hombre), obteniendo unos exponentes alométricos de 0.84 y 0.76 para el volumen de distribución y el aclaramiento, respectivamente. Sin embargo, mediante esta aproximación obtuvieron un valor de aclaramiento 4 veces inferior al observado en el hombre.

1.3.2.3.4 APROXIMACIÓN POBLACIONAL DEL ESCALADO ENTRE ESPECIES

Actualmente existe poca bibliografía en la que se haya utilizado la aproximación poblacional para realizar el escalado entre especies.

En el año 1997, Cosson *et al*⁶¹ estudiaron la farmacocinética del Sumatriptan (agonista 5HT₁) tras la administración intravenosa y establecieron una buena relación entre los parámetros farmacocinéticos en rata, conejo y perro con el peso corporal (en el caso del aclaramiento incluyeron además el peso del cerebro), utilizando la aproximación poblacional (modelos de efectos mixtos). Los parámetros farmacocinéticos predichos por todas las especies analizadas, así como las predicciones en el hombre, fueron muy similares a los valores obtenidos por especie: 77 vs 80 l/h en el CL y 137 vs 119 l en el Vss en el hombre. Una de las principales ventajas de la aproximación de los modelos de efectos mixtos respecto al método clásico en dos etapas, radica en la posibilidad de poder incluir diferentes covariables en el modelo (por ejemplo el embarazo).

En el año 2001, Martín-Jiménez y Riviere⁶², desarrollaron un modelo alométrico de la Gentamicina mediante la aproximación poblacional utilizando datos provenientes de siete especies animales distintas. Concluyeron que la predicción entre especies de este fármaco era factible mediante la aproximación poblacional utilizando como covariables el peso corporal en todos los parámetros y el peso del cerebro en el aclaramiento.

Un año más tarde, estos mismos autores (Martín-Jiménez y Riviere⁶³) estudiaron las relaciones alométricas de la Oxitetraciclina (antibiótico del grupo de las tetraciclinas) en diferentes especies animales (conejo, cerdo, cabra, oveja, caballo y vaca) tras su administración intravenosa. Los datos fueron modelados utilizando la aproximación poblacional. La Oxitetraciclina permite un buen escalado entre especies basado en el peso corporal, obteniéndose en todas las especies ensayadas unos parámetros farmacocinéticos muy similares a los valores reportados para cada especie.

En 2005 Jolling et al⁶⁴ desarrollaron un modelo farmacocinético poblacional para el escalado entre especies de la eritropoietina humana, utilizando datos de rata, conejo, monos y perro tras su administración por vía intravenosa y subcutánea. El aclaramiento correlacionó con el peso corporal y el peso del cerebro, mientras que el resto de parámetros solo correlacionaron con el peso corporal. No se pudo comprobar la capacidad de predicción al no disponer todavía de datos en el farmacocinéticos en el hombre.

Recientemente, se ha extendido la utilización de los conceptos alométricos en análisis farmacocinéticos poblacionales de distintos fármacos realizados en clínica, ya que a pesar de que no se trata de estudios de escalado entre especies (solo se dispone de datos en el hombre), si que se dispone de un amplio intervalo de pesos corporales, ya que principalmente son estudios realizados en pediatría. En este tipo de estudio el peso corporal es incorporado como covariable en el modelo junto con el exponente apropiado para cada parámetro farmacocinético (0.75 para los aclaramientos y 1 para los volúmenes de distribución).

En el año 2002, Brian J. Anderson *et al*⁶⁵, realizaron un estudio farmacocinético del acetaminofen (paracetamol) tras la administración extravasal en el que mediante el uso de modelos alométricos permitiera ajustar datos desde neonatos hasta la infancia, para así poder definir un régimen posológico en estas edades. En este caso no se han utilizado datos provenientes de animales, sin embargo, se disponía de sujetos con un intervalo de pesos muy amplio, de 0.75 a 32 kg. Durante el análisis poblacional, los parámetros farmacocinéticos fueron estandarizados por un peso de 70 kg utilizando un modelo alométrico donde el exponente para el aclaramiento y el volumen de distribución se fijó en 0.75 y 1, respectivamente.

En el año 2003, Rajagopalan y Gastonguay⁶⁶, realizaron un estudio farmacocinético del ciprofloxacino en pediatría (edades comprendidas entre 0.27 y 16.9 años), donde incorporaron las ecuaciones alométricas, para poder caracterizar la farmacocinética de este fármaco en pacientes pediátricos. Al igual que en el estudio anterior, se fijaron los exponentes de los parámetros farmacocinéticos estandarizados a un peso teórico de 70 kg a los valores fisiológicos (0.75 para el aclaramiento y 1 para los volúmenes de distribución). Concluyendo en la rutina clínica, para pacientes pediátricos mayores de 3 meses, la dosis de ciprofloxacino debe ser calculada solo a partir del peso corporal.

En 2004, Trenque *et al*⁶⁷, realizaron un estudio farmacocinético de la pirimetamina y la sulfadoxina en pacientes pediátricos con toxoplasmosis congénita (pesos comprendidos entre 2.9 y 59 kg). Tras el análisis de covariables, concluyeron que el aclaramiento y el volumen de distribución estaban significativamente relacionados con el peso corporal. Utilizando la función alométrica obtuvieron unos exponentes alométricos de 0.53-0.65 y 0.60-0.76 para el aclaramiento y volumen de distribución, respectivamente.

1.4 REFERENCIAS

- ¹ Edited by Bobbe L. Ferraiolo, Marjorie A. Mohler, and Carol A. Gloff, Protein Pharmacokinetic and Metabolism. *Plenum Press New York and London*, 1992
- ² Shimon, and Melmed. Structure of somatostatin receptors in growth hormone control. *Journal of Endocrinology* 155: S3-S6, 1997.
- ³ Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshyn L, Niznik H, and Srikant CB. Minireview. The somatostatin receptor family. *Life Sciences* 57 (13): 1249-1265, 1995.
- ⁴ Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine Reviews* 16 (4): 427-442, 1995.
- ⁵ Reichlin S. Somatostatin (First of two parts). *The New England Journal of Medicine* 309 (24): 1495-1501, 1983.
- ⁶ Reichlin S. Somatostatin (Second of two parts). *The New England Journal of Medicine* 309 (25): 1556-1563, 1983.
- ⁷ Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Reviews* 25(3): 426-457, 2004.
- ⁸ Melmed S. Acromegaly. *The New England Journal of Medicine* 322 (14): 966-977, 1990.
- ⁹ Lee PD, Durham SK, Martinez V, Vasconez O, Powell DR, and Aguirre-Guevara J. Kinetics of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein responses to a single dose of growth hormone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 82 (7):2266-2274, 1997.
- ¹⁰ Nyomba BL, Berard L, and Murphy LJ. Free insulin-like growth factor I (IGF-I) in healthy subjects: relationship with IGF-binding proteins and insulin sensitivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 82 (7):2177-2181, 1997.
- ¹¹ Craig A. Acromegaly. *Drugs* 47 (3):425-445, 1994.
- ¹² Diez JJ. Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Revista Clínica Española*. Vol 196, Num 9, 1996.
- ¹³ Lamberst SWJ, Van Der Lely AJ, De Herder WW. Clinical and Medical Diagnosis of Acromegaly. *Metabolism* 44 (Suppl 1): 15-17, 1995.
- ¹⁴ Hardy JJ. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. En Kholer PO, Ross GT eds. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *New York: Elsevier Publishing Co Inc*: 179-194, 1973.
- ¹⁵ Muller AF, Van der Lely AJ. Pharmacological therapy for acromegaly. *Drugs* 64 (16):1817-1838, 2004.
- ¹⁶ Kopchick J. Discovery and mechanism of action of pegvisomant. *Eur. J. Endocrinology*. 148: S21-S25, 2003.
- ¹⁷ Stewart P. Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly. *Eur. J. Endocrinology*. 148: S27-S32, 2003.
- ¹⁸ Faiss S, Scherübl H, Riecken EO, Wiedenmann B. Drug therapy in metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Cancer Research*. Vol 142:193-207, 1996.
- ¹⁹ Janmohamed S, Bloom SR. Carcinoid tumours. *Postgrad Med J*. 73: 207-214, 1997.
- ²⁰ Chansson P, Timsit J, Harris G. Clinical pharmacokinetics of octreotide. *Clinical Pharmacokinetics* 25 (5): 375-391, 1993.

- ²¹ Gillis JC, Noble S, Goa KL. Octreotide long-acting release (LAR). *Drugs* 53 (4): 681-699, 1997.
- ²² Chassard D, Barbanoj M, et al. Pharmacokinetics of lanreotide. *J Endocrinol. Invest.* 20 (Suppl7): 30-32, 1997.
- ²³ Caron P. Somatuline Autogel, une nouvelle forme galénique dans le traitement de l'acromégalie. *Ann. Endocrinol.* 63,2, Cashier 3: 2S19-2S24, 2002.
- ²⁴ Adolph EF. Quantitative relation in the physiological constitution of mammals. *Science* 109: 579-585 (1949).
- ²⁵ Prothero J. Scaling of blood parameters in mammals. *Comp. Biochem. Physiol.* 67A: 649-657, 1980.
- ²⁶ West GB, Brown JH, Enquist BJ. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science.* Vol 276: 122-126, 1997.
- ²⁷ West GB, Brown JH, Enquist BJ. The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science.* Vol 284: 1677-1679, 1999.
- ²⁸ Edwards. Scaling of renal function in mammals. *Comp. Biochem. Physiol.* 52A: 63-66, 1975.
- ²⁹ Gunther B. Biological similarities. *Acta. Physiol. Latioam* 5: 169-186, 1955.
- ³⁰ Stahl WR. Similarity and dimensional methods in biology. *Science* 137: 205-212, 1962.
- ³¹ Nestorov I. Whole body pharmacokinetic models. *Clin. Pharmacokinet.* 42(10):883-908, 2003.
- ³² Boxenbaum H. Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 10: 201-227, 1982.
- ³³ Boxenbaum H. Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab. Rev.* 15:1071-1121, 1984.
- ³⁴ Sacher G. Relation of lifespan to brain weight and body weight in mammals. In: Wolstenholme GEW, O'Connor, editors. CIBA Foundation colloquia on aging. London: Churchill, 1959.
- ³⁵ Boxenbaum H, Ferting JB. Scaling of antipyrine intrinsic clearance of unbound drug in 15 mammalian species. *Eur. J. Metab. Pharmacokinet.* 9:177-183, 1984.
- ³⁶ Mahmood I, Balian JD. Interspecies scaling: Predicting pharmacokinetic parameters of antiepileptic drugs in humans from animals with special emphasis on clearance. *J. Pharm. Sci.* 85:411-414, 1996.
- ³⁷ Mahmood I, Balian JD. Interspecies scaling: Predicting clearance of drugs in humans. Three different approaches. *Xenobiotica.* 26:887-895, 1996.
- ³⁸ Lave T, Coassolo P, Reigner B. Prediction of hepatic metabolism clearance based on interspecies allometric scaling techniques and *in vitro-in vivo* correlations. *Clin. Pharmacokinet.* 36(3): 211-231, 1999.
- ³⁹ Mahmood I. Interspecies scaling: predicting clearance of anticancer drugs in humans. A comparative study of three different approaches using body weight or body surface area. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 21:275-278, 1997
- ⁴⁰ Mahmood I, Balian JD. Interspecies scaling: a comparative study for the prediction of clearance and volume using two or more than two species. *Life Sciences.* Vol. 59, No 7: 579-585, 1996.
- ⁴¹ Dedrick RL, Bischoff KB, Zaharko DS. Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). *Cancer Chemother. Reports, Part 1,* 54: 95-101, 1970.
- ⁴² Feng MR, Lou X, Brown RR and Hutchaleelaha. Allometric pharmacokinetic scaling: towards the prediction of human oral pharmacokinetics. *Pharmaceutical Research* 17 (4): 410-418, 2000.

- ⁴³ Sukbuntherng J, Cropp G, Hannah A, Wagner GS, Shower LK, Antonian L. Pharmacokinetics and interspecies scaling of a novel VEGF receptor inhibitor, SU5416. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 53:1629-1636, 2001.
- ⁴⁴ Mahmood I, Sahajwalla C. Interspecies scaling of biliary excreted drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 91 (8): 1908-1914, 2002.
- ⁴⁵ Osterberg O, Kiehr B, Erichsen L, Poulsen HE, Ingwersen SH. Pharmacokinetics and allometric scaling of levormeloxifene, a selective oestrogen receptor modulator. *Biopharm. Drug Dispos*. 24: 121-129, 2003.
- ⁴⁶ Prueksaritanont T, Fernandez-Metzler C, Meng Y, Barrish A, Halczenko W, Rodan SB, Hutchinson JH, Duggan ME, Lin JH. Disposition of a novel and potent alpha(v)beta3 antagonist in animals, and extrapolation to man. *Xenobiotica* 34 (1): 103-115, 2004.
- ⁴⁷ Bhamidipati RK, Dravid PV, Mullangi R, Srinivas NR. Prediction of clinical pharmacokinetic parameters of linezolid using animal data by allometric scaling: applicability for the development of novel oxazolidinones. *Xenobiotica* 36 (6): 571-579, 2004.
- ⁴⁸ Ward KW, Smith BR. A comprehensive quantitative and qualitative evaluation of extrapolation of intravenous pharmacokinetic parameters from rat, dog, and monkey to humans. I. Clearance. *Drug Metabolism and Disposition* 32(6): 603-611, 2004.
- ⁴⁹ Ward KW, Smith BR. A comprehensive quantitative and qualitative evaluation of extrapolation of intravenous pharmacokinetic parameters from rat, dog, and monkey to humans. II. Volume of distribution and mean residence time. *Drug Metabolism and Disposition* 32(6): 612-619, 2004.
- ⁵⁰ Bae SK, Lee SL, Kim YG, Kim SH, Kim JW, Kim T, Lee MG. Interspecies pharmacokinetic scaling of oltipraz in mice, rats, rabbits and dogs, and prediction of human pharmacokinetics. *Biopharm. & Drug Dispos*. 26: 99-115 (2005).
- ⁵¹ Puigdemont A, Ramis J, Guitart R, Arboix M. Species scaling of propafenone disposition and concentration-time relationships among eight mammalian species. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 82 (11): 1126-1129, 1993.
- ⁵² Lave T, Levet-Trafit B, Schmitt-Hoffmann A, Morgenroth B, Richter W, Chou RC. Interspecies scaling of Interferon disposition and comparison of allometric scaling with concentration-time transformations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 84 (11): 1285-1290, 1995.
- ⁵³ Mahmood I, Yuan R. A comparative study of allometric scaling with plasma concentrations predicted by species-invariant time methods. *Biopharm. Drug Dispos*. 20: 137-144, 1999
- ⁵⁴ Cho CY, Shin BS, Jung JH, Kim DH, Lee KC, Han S-Y, Kim HS, Lee BM, Yoo SD. Pharmacokinetic scaling of bisofenol A by species-invariant time methods. *Xenobiotica* 32 (10): 925-934, 2002.
- ⁵⁵ Shin BS, Kim DH, Cho CY et al. Pharmacokinetic scaling of SJ-8029, a novel anticancer agent possessing microtubule and topoisomerase inhibiting activities, by species-invariant time methods. *Biopharm. Drug Dispos*. 24: 191-197, 2003.
- ⁵⁶ Mordenti J, Chen SA, Moore JA, Ferraiolo BL, Green JD. Interspecies scaling of clearance and volume of distribution data for five therapeutic proteins. *Pharmaceutical Research* 8 (11): 1351-1359, 1991.
- ⁵⁷ Brocks DR, Freed MI, Martin DE, Sellers TS, Mehdi N, Citerone DR, Boppana V, Levitt B, Davies BE, Nemunaitis J, Jorkasky DK. Interspecies pharmacokinetics of a novel hematoregulatory peptide (SK&F 107647) in rats, dogs, and oncologic patients. *Pharmaceutical Research* 13 (5): 794-797, 1996.

- ⁵⁸ Khor SP, McCarthy K, Dupont M, Murray K, Timony G. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, allometry, and dose selection of rPSGL-Ig for phase I trial. *JPET*. 293: 618-624, 2000.
- ⁵⁹ Mahmood I. Interspecies scaling of protein drugs: prediction of clearance from animals to humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93 (1): 177-185, 2004.
- ⁶⁰ Duconge J, Fernández-Sánchez E and Alvarez D. Interspecies scaling of the monoclonal anti-EGF receptor for EGF/r3 antibody disposition using allometric paradigm: is it really suitable?. *Biopharm. Drug Dispos*. 25: 177-186, 2004.
- ⁶¹ Cosson VF, Fuseau E, Efthymiopoulos C and Bye A. Mixed effect modeling of sumatriptan pharmacokinetics during drug development. I: Interspecies allometric scaling. *J. Pharmacokinet. Biopharm*. 25: 149-167, 1997.
- ⁶² Martín-Jiménez T, Riviere JE. Mixed-effects modeling of the disposition of gentamicin across animal species. *J. vet. Pharmacol. Therap*. 24: 321-332, 2001.
- ⁶³ Martín-Jiménez T, Riviere JE. Mixed-effects modeling of the interspecies pharmacokinetic scaling of oxytetracycline. *Journal of Pharmaceutical Science* 91(2): 331-341, 2002.
- ⁶⁴ Jolling K, Perez JJ, Hemeryck A, Vermeulen A, Greway T. Mixed-effects modeling of interspecies pharmacokinetic scaling of pegylated human erythropoietin. *Eur. Jour. of Pharm. Sciences*. 24: 465-475 (2005).
- ⁶⁵ Anderson BJ, Van Lingen RA, Hansen TG, Lin Y-C, Holford NHG. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants. *Anesthesiology* 96: 1336-1345, 2002.
- ⁶⁶ Rajagopalan P, Gastonguay MR. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Clin. Pharmacol*. 43:698-710, 2003.
- ⁶⁷ Trenque T, Simon N, Villena I, Chemla C, Quereux C, Leroux B, Jaussaud R, Remy G, Dupouy D, Millart H, Pinon JM, Urien S. Population pharmacokinetics of pyrimethamine and sulfadoxine in children with congenital toxoplasmosis. *Br J Clin Pharmacol* 57(6):735-41, 2004.