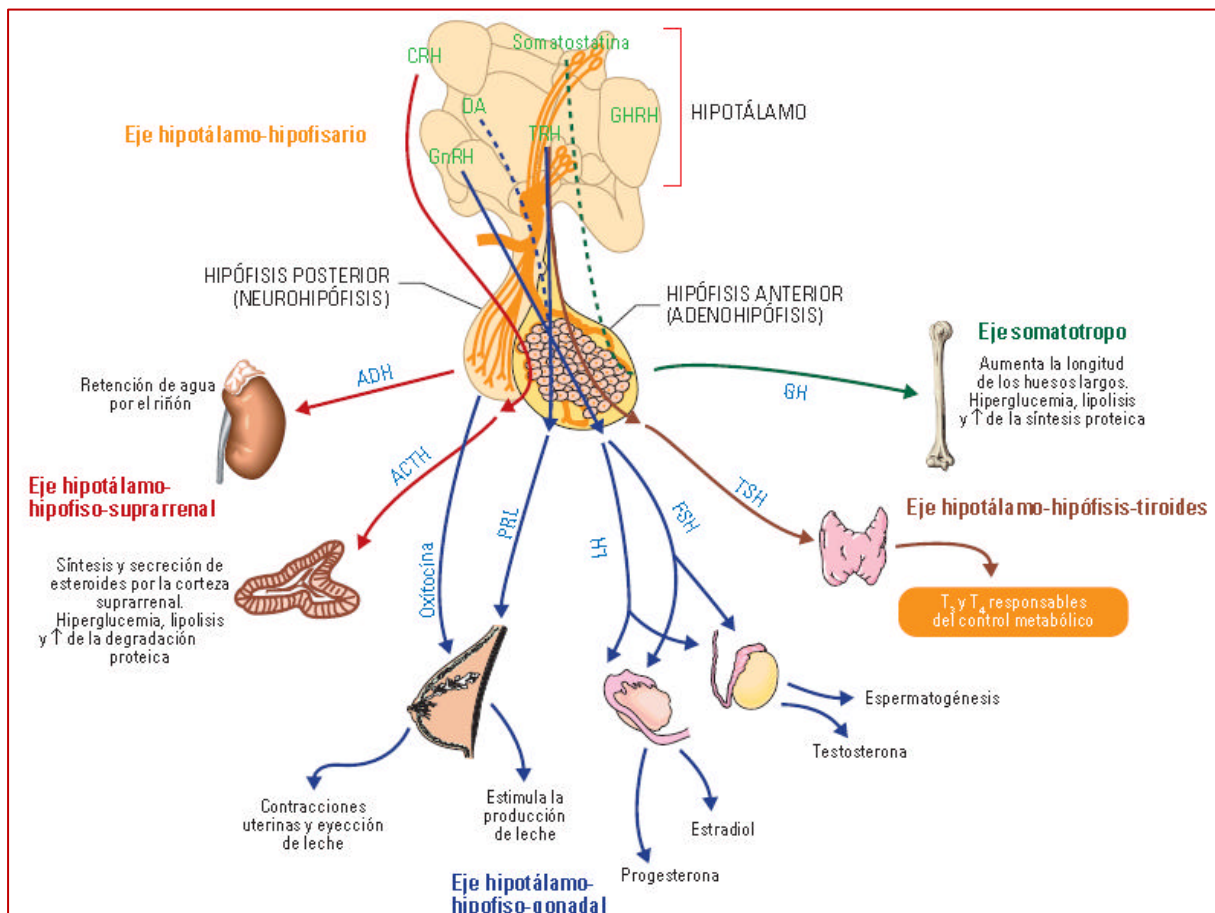


SOMATORELINA, ACETATO

► GHRH Ferring² (Ferring)

PRUEBAS FUNCIONALES SOMATRÓPICAS HIPOFISARIAS

La **hipófisis** es una glándula del tamaño de un guisante con un diámetro aproximado de 1,3 cm, localizada en la silla turca del hueso esfenoidal y, por lo tanto, protegida por el mismo en toda su superficie salvo por la cara superior, por la que se conecta con el hipotálamo a través de una estructura denominada *infundibulum* o tallo hipotálamo-hipofisario. Está estrechamente relacionada con el **hipotálamo**, principal centro integrador común de control de la función de los órganos endocrinos, mediante vías neuronales y hormonales. De hecho, influido por impulsos recibidos del sistema nervioso central (SNC), controla y modula el funcionamiento de la hipófisis, merced a su íntima relación tanto anatómica como funcional. A su vez, las hormonas hipofisarias modulan a los centros hipotalámicos mediante un *feedback* corto. Tal es la integración de ambos que al conjunto se lo denomina sistema hipotálamo-hipofisario.



La hipófisis tiene dos partes anatómica y funcionalmente distintas. La **anterior** o **adenohipófisis** y la **posterior** o **neurohipófisis**. La **adenohipófisis** supone el 75% del peso total y sus células son de tipo epitelial glandular y secretan varias hormonas; por parte, la **neurohipófisis** contiene axones y terminales axónicas de cerca de 5.000 neuronas, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Es en realidad en los cuerpos neuronales situados en el hipotálamo donde se generan las hormonas de la hipófisis posterior (oxitocina y vasopresina), de forma que ésta actúa como un mero reservorio de hormonas. Los axones atraviesan el tallo hipotálamo-hipofisario, generando una conexión directa entre el hipotálamo y la neurohipófisis.

Además de los axones antes mencionados, existen también algunas escasas células de sostén denominadas *pituicitos*. Existe una tercera región hipofisaria denominada **lóbulo intermedio**, que se atrofia durante el desarrollo fetal y es muy pequeño en los adultos, inmigrando sus células a la adenohipófisis.

Durante mucho tiempo, la hipófisis ha sido denominada como la “glándula directora del concierto endocrino”, pues sus hormonas controlan a la “mayoría” de las otras glándulas endocrinas y a otros órganos. En realidad dicho título debe ser atribuido al hipotálamo, pues es éste el que ejerce control sobre las dos partes de la hipófisis.

Existen hormonas de la hipófisis anterior que están bajo el control de hormonas estimuladoras hipotalámicas, y otras que están bajo el control de hormonas fundamentalmente inhibitoras, como es el caso de la prolactina. Existe finalmente un tercer tipo de hormonas que están sometidas a un control doble por parte de hormonas estimulantes e inhibitoras, cuyo ejemplo fundamental es precisamente la hormona de crecimiento.

La **adenohipófisis** secreta seis hormonas peptídicas importantes que se clasifican, según su estructura, en tres grupos:

a) Hormonas somatotrópicas: *hormona de crecimiento* (GH) y *prolactina* (PRL).

b) Hormonas glucoproteicas: *tirotropina* (TSH), *hormona luteinizante* (LH) y *hormona foliculoestimulante* (FSH).

c) Hormonas derivadas de la *proopiomelanocortina* (POMC), cuyo principal exponente es la *hormona adrenocorticotropa* o *corticotropina* (ACTH).

Además, dos hormonas secretadas por la placenta, el lactógeno placentario y la gonadotropina coriónica, forman parte de las hormonas somatotrópicas y glucoproteicas, respectivamente.

La actividad secretora de la adenohipófisis está controlada por hormonas hipotalámicas, tanto liberadoras como inhibitoras, que se sintetizan en el hipotálamo y se vierten a los vasos sanguíneos del sistema portal hipotálamo-hipofisario, una red capilar localizada en la eminencia media que recorre el tallo de la hipófisis, originando una nueva red capilar en el lóbulo anterior hipofisario, a través del cual alcanzan las células hipofisarias específicas sometidas a su control. De esta manera, las hormonas que se producen en el hipotálamo llegan a la hipófisis anterior sin diluirse en la circulación sistémica.

Las principales **hormonas hipotalámicas estimulantes** de la adenohipófisis son la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (*somatorelina* o *somatoliberina*, GHRH), la hormona liberadora de las gonadotropinas (*gonadorelina*, GnRH), la hormona liberadora de tirotropina (*tirorelina*, TRH) y la hormona liberadora de la corticotropina (*corticoelina* o *corticoliberina*, CRH). Por su parte, las **hormonas hipotalámicas inhibitoras** incluyen la somatostatina, que inhibe la liberación de hormona de crecimiento, y la dopamina, que inhibe la secreción de prolactina.

Como se ha indicado, la **hormona del crecimiento, somatotropina, somatropina o GH** (*Growth Hormone*) es secretada por las células somatotropas de la adenohipófisis. Es un polipéptido de 191 aminoácidos, dispuestos en una sola cadena; también se secreta una pequeña proporción de moléculas similares, pero algo menores o mayores, cuyo papel fisiológico no está claro. La secreción es abundante en los niños, alcanza un máximo en la adolescencia y disminuye en la edad adulta. La somatropina se encuentra regulada por dos hormonas hipotalámicas, una hormona estimulante, la GHRH o **somatorelina** y una hormona inhibitora, la **somatostatina**. Como resultado de la interacción de ambas hormonas, la secreción de la somatropina es una secreción de tipo pulsátil, con un pico cada 3 horas aproximadamente, y con mucha mayor secreción durante la noche.

La GH se une a receptores específicos situados en la membrana celular, lo que da lugar a la activación y fosforilación de diversas proteínas citoplasmáticas que estimulan la transcripción genética y otras vías de la cascada intracelular. Algunos efectos de la GH se deben a su acción directa sobre los tejidos correspondientes, pero otros (efectos anabólicos, estímulo del crecimiento) están mediados por las **somatomedinas**, polipéptidos que se producen en el hígado y otros tejidos en respuesta a la GH, con efectos semejantes a los de la insulina, por lo que se denominan también **factores de crecimiento tipo insulina** (IGF), entre las que a más importante es la *somatomedina C* (IGF-I). Los pigmeos, así como los raros enanismos tipo Laron, no producen IGF-I, por lo que tienen baja estatura a pesar de presentar unos niveles normales de GH.

La GH estimula el **crecimiento** del esqueleto y de casi todos los tejidos por medio de la IGF-I, aumentando tanto el número como el tamaño de las células. Incrementa la longitud de los huesos largos al actuar sobre los cartílagos de conjunción situados entre las epífisis y la diáfisis, donde provoca un mayor depósito de proteínas, incorporación de grupos sulfato en los proteoglicanos, incorporación de timidina en el ADN condrocítico y conversión de prolina en hidroxiprolina en el colágeno; además, la GH convierte los condrocitos en células osteogénicas y estimula la actividad de los osteoblastos, con depósito de hueso nuevo. Este proceso se mantiene mientras los cartílagos siguen “abiertos” y termina cuando se osifican, algo después de la pubertad.

La GH ejerce importantes **efectos metabólicos**. En concreto, estimula la síntesis proteica en casi todos los tejidos; aumenta el transporte de aminoácidos al interior celular, así como la transcripción del ADN y la traducción del ARN a proteínas; además, inhibe la degradación proteica, lo que se traduce en un balance nitrogenado positivo, con disminución de los niveles plasmáticos de aminoácidos y de la excreción urinaria de urea. También provoca un balance positivo de fósforo, calcio, potasio y magnesio.

En cuanto al **metabolismo de los hidratos de carbono**, la administración de GH produce una caída inicial y transitoria de la glicemia; sin embargo, su presencia prolongada y a dosis elevadas induce resistencia a la insulina, con lo que disminuye la captación y utilización de glucosa por los tejidos y aumenta la producción hepática de glucosa; ello no suele provocar hiperglicemia, porque el páncreas segrega más insulina, que lo compensa; sin embargo, el exceso crónico de GH puede provocar un agotamiento del páncreas y dar lugar a una diabetes permanente.

Por último, la GH ejerce un **efecto lipolítico**, favoreciendo la utilización de los lípidos como fuente de energía, en lugar de los hidratos de carbono o las proteínas; induce la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, con lo que aumenta su concentración en plasma y su oxidación en todos los tejidos. Estos efectos antilipogénicos y lipolíticos son más pronunciados en los depósitos grasos intraabdominales, lo que hace de ella una hormona que impide este tipo de acumulación de grasa. La GH induce la rotura de triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres, que sirven de sustratos para la gluconeogénesis. También estimula la oxidación de ácidos grasos en lugar de hidratos de carbono o proteínas, efecto que es más importante en periodos de ayuno. Todos estos efectos permiten una mayor disponibilidad energética necesaria para la síntesis proteica y el crecimiento.

También el metabolismo es capaz de actuar sobre la secreción de somatotropina. Por ejemplo, la elevación de la glucemia determina una inhibición de la secreción de somatotropina, mientras que la disminución de la glucemia, sobre todo a nivel de las células nerviosas, determina un incremento en su secreción. Igualmente, la modificación de los niveles de ácidos grasos libres tiene también un efecto importante sobre la secreción de somatotropina, en la misma forma y manera que en el caso de la glucemia. Por su parte, aunque no todos los aminoácidos son capaces de modular la secreción de somatotropina, hay algunos, como la arginina o la ornitina, que son potentes estimuladores. La arginina actúa como sustrato para la producción de óxido nítrico (NO) mediante la acción de la *NO sintasa*. El NO parece actuar estimulando la secreción de somatotropina.

La GH juega un papel importante en numerosos órganos y sistemas, ejerciendo efectos que superan la antigua creencia de su exclusivo rol como inductora del crecimiento somático. En concreto, ejerce efectos importantes sobre el sistema inmunitario, la hematopoyesis, el SNC, el corazón y el sistema vascular. El eje somatotropo (GHRH ? GH ? IGF-I) parece ejercer efectos tróficos sobre el timo y sobre los ganglios linfáticos. Además, se sabe que el IGF-I regula la diferenciación, proliferación y función de los linfocitos, así como el tamaño de los órganos linfoides. Sobre las células hematopoyéticas, la GH ejerce acciones mitogénicas, actuando como un factor de crecimiento y diferenciación. Además, ejerce efectos importantes sobre el SNC.

Hay receptores para GH en neuronas y hay producción cerebral de IGF-I en respuesta a la GH; tanto GH como IGF-I son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Se ha descrito la presencia de IGF-I, sus proteínas transportadoras y su receptor en el cerebro y cerebelo, y se ha sugerido que intervendría en la maduración neuronal y en la proliferación de las células de la glía. En adultos con déficit de GH, la administración de esta hormona aumenta la capacidad psicológica, y se han descrito también efectos beneficiosos sobre memoria, concentración, alerta mental, motivación y capacidad de trabajo.

En humanos, el **exceso de GH** de la acromegalia conduce a hipertrofia cardíaca, a alteraciones de la respuesta contráctil, secundarias a una alteración en el patrón de expresión de proteínas contráctiles, y a insuficiencia cardíaca; mientras que los pacientes con síndrome de deficiencia de GH del adulto (SDGHA) muestran una disminución de la contractilidad cardíaca. En pacientes con déficit de GH, el tratamiento sustitutivo con dicha hormona es capaz de mejorar la función cardíaca, aumentando la masa muscular del ventrículo izquierdo y la contractilidad miocárdica.

Las causas de **déficit de GH** son variadas. Lo más común es que se deba a lesiones que afecten al hipotálamo o a la hipófisis, como lesiones compresivas (tumores, granulomas, aneurismas), alteraciones vasculares (infartos, trombosis de senos cavernosos), traumatismos, problemas obstétricos, enfermedades inflamatorias infecciosas (sífilis, meningitis) o autoinmunes (hipofisitis), iatrogenia (cirugía, radioterapia), etc. También puede tener causas congénitas (ausencia congénita de hipófisis, déficit aislado de GH, insensibilidad a la GH o síndrome de Laron...). Tal y como ocurre en el exceso de secreción, también el déficit se expresa de distinta forma según afecte a niños o a adultos. El déficit de GH tiene su mayor expresión física en el niño, provocando una disminución de la velocidad de crecimiento. Estos niños presentan una tasa de crecimiento por debajo de 3 cm/año y una talla baja armónica sin desproporción esquelética.

La disminución o ausencia total de GH en la infancia determina un marcado retraso estatural que llega a ser un verdadero **enanismo**. Los pacientes son pequeños, pero armónicos y bien proporcionados. La administración de GH biosintética es capaz de revertir la situación, y se puede llegar a conseguir un crecimiento normal o casi normal siempre que se haga dentro del tiempo en el que los cartílagos de crecimiento de los huesos largos sigan abiertos y durante un tiempo suficiente.

El déficit de GH del adulto se asocia a cambios en la composición corporal (aumento de la adiposidad central), dislipemia (aumento de LDL, especialmente las LDL pequeñas densas, con cifras normales o reducidas de HDL), reducción de la actividad fibrinolítica del plasma, resistencia a la insulina, aumento de la rigidez arterial, etc.; alteraciones que constituyen factores de riesgo cardiovascular. De hecho, estos pacientes presentan un mayor riesgo de patología y mortalidad cardiovasculares prematuras, y se ha sugerido que los individuos con bajos niveles circulantes de IGF-I presentan un mayor riesgo de presentar cardiopatía isquémica.

Los pacientes con déficit de GH presentan disfunción endotelial y también presentan alteraciones estructurales de sus arterias, como un engrosamiento de la íntima-media de las carótidas y una disminución de la distensibilidad arterial. En estos pacientes con síndrome de deficiencia de GH del adulto (SDGHA), el tratamiento sustitutivo con GH mejora los perfiles lipídicos y los parámetros fibrinolíticos, reduce la rigidez arterial, disminuye las resistencias periféricas, restaura la función endotelial y, paralelamente, disminuye el estrés oxidativo, fenómeno éste íntimamente ligado a la disfunción endotelial. Asimismo, es capaz de revertir lesiones vasculares estructurales incipientes, previas a la instauración de enfermedad aterosclerótica franca, como el engrosamiento de la íntimamedia. De ahí que actualmente se acepte la necesidad de realizar una terapia sustitutiva en estos pacientes.

ACCIÓN Y MECANISMO

La somatostatina es una forma sintética de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH o HLHC) humana. Ha sido autorizada para determinar la función somatotrópica de la hipófisis anterior en casos de sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento. Tal indicación corresponde a su capacidad para incrementar los niveles de somatotropina (HG) de forma significativa en niños y adultos con una deficiencia congénita o adquirida de ésta debida a una disfunción hipotalámica que conduce a una insuficiente secreción endógena absoluta o funcional de GHRH, de forma diferencial a la incapacidad de la hipófisis para producir y segregar la somatotropina (GH).

Tras la administración IV, los niveles séricos máximos de somatostatina se alcanzan en 5 minutos, retornando a los valores basales en 30-40 minutos. La semivida de aclaramiento sérico es de 7,6 ($\pm 1,7$) minutos.

La Prueba de estimulación de la hormona del crecimiento mide el nivel de GH en la sangre de un niño o de un adulto tras recibir arginina y/o somatostatina (GHRH), determinando la capacidad

de la hipófisis para segregar GH. La determinación se realiza en ayunas, haciéndose una primera extracción antes de recibir ningún medicamento, para determinar los niveles basales de GH. Luego, el paciente recibe una infusión IV de arginina¹ (en torno a 30 minutos), tras la que se administra la somatorelina también por vía IV, procediéndose a extraer varias muestras de sangre (cuatro, generalmente) cada 30 minutos. El rango normal para los niveles de GH son de 1-9 ng/ml en los varones y de 1-16 ng/ml en las mujeres, considerándose como un pico sanguíneo normal al menos 10 ng/ml. Un valor normal descarta una deficiencia en la GH humana. Si este examen no eleva los niveles de la hormona del crecimiento, existe una disminución en la cantidad de la GH humana almacenada en la hipófisis anterior y, por tanto, el origen no es hipotalámico, pudiendo tratarse de una deficiencia hipofisaria o de otro tipo.

En el caso de niños o adultos que ya estén utilizando somatotropina, la prueba diagnóstica con somatorelina ± arginina debe realizarse solo tras interrumpir este tratamiento durante al menos una semana, evitando la utilización de otras hormonas hipotalámicas o hipofisarias (somatostatina, dopamina, etc.) o sus precursores o estimulantes (arginina, levodopa, insulina, glucosa, fármacos antitiroideo, etc.).

ASPECTOS MOLECULARES

La somatorelina sintética es idéntica estructural y funcionalmente a la somatorelina producida por el hipotálamo humano.

ASPECTOS INNOVADORES

La somatorelina es una forma sintética de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH o HLHC) humana. Ha sido autorizada para determinar la función somatotrópica de la hipófisis anterior en casos de sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento.

Tradicionalmente se ha considerado a la determinación de la *tolerancia a la insulina* (hipoglucemia inducida por insulina, *ITT*) como la prueba diagnóstica más ampliamente validada para el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento, especialmente en adultos. Sin embargo, sin embargo requiere una estrecha supervisión clínica y presenta contraindicaciones y efectos adversos significativos (*Kargi, 2012*). Frente a ella, la prueba basada en el uso de somatorelina, asociada o no a arginina (*GHRH+arginina*) se ha erigido como una alternativa segura y precisa. En este sentido, un meta-análisis (*Hazem, 2011*) llevado a cabo sobre un conjunto de 23 estudios relativos a la precisión² de las pruebas diagnósticas para la deficiencia de GH, encontró que los datos agrupados de sensibilidad³ y de especificidad⁴ para las dos pruebas de estimulación de GH más habitualmente usados fueron del 95% y 89% para la prueba *tolerancia a la insulina* y del 73% y 81% para la prueba de *GHRH+arginina*, respectivamente. Desde el punto de vista de la seguridad, la administración de somatorelina puede provocar cefalea y sofocos, así como modificaciones de los sentidos del gusto y del olfato. En general, estos efectos son leves y transitorios.

Existen otras pruebas para el diagnóstico de la insuficiente secreción de hormona del crecimiento (GH), como la prueba de estimulación con glucagón, no están validadas en todos los tipos de pacientes (edad, condición fisiopatológica, etc.). Por otro lado, están en fase experimental varios secretagogos sintéticos de GH que mimetizan a la grelina y que podrían facilitar el diagnóstico, pero, por el momento, la disponibilidad real del test de somatorelina es una buena noticia, que viene a normalizar una situación ciertamente extraña: hasta el año 2007 estuvo comercializada en España para esta misma indicación diagnóstica la **sermorelina** (*Geref*®), un derivado de la somatorelina (en concreto, se trata de la fracción (1-29)-amida de la GHRH). Por su parte, la **somatorelina** (*GHRH Ferring*®) figura en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como autorizada en España desde 1999, a pesar de que la comunicación final de comercialización por parte del laboratorio (*Ferring*) corresponde a diciembre de 2012.

¹ En ocasiones, se utilizan la arginina o la somatorelina de forma independiente.

² **Precisión (P)**: Es el cociente de la suma de verdaderos positivos y negativos, entre la suma de falsos y verdaderos positivos y negativos: $(VP + VN)/(VP + VN + FP + FN)$.

³ **Sensibilidad (S)**. Es el cociente entre el número de verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos y falsos negativos: $VP/[VP+FN]$.

⁴ **Especificidad (E)**. Es el cociente entre verdaderos negativos y la suma de verdaderos negativos y falsos positivos: $VN/[VN+FP]$.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visitada el 27 de diciembre de 2012).
- Gabellieri E, Chiovato L, Lage M, Castro AI, Casanueva FF. Testing growth hormone deficiency in adults. *Front Horm Res*. 2010; 38: 139-44.
- Hazem A, Elamin MB, Malaga G, Bancos I, Prevost Y, Zeballos-Palacios C, Velasquez ER, Erwin PJ, Natt N, Montori VM, Murad MH. The accuracy of diagnostic tests for GH deficiency in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(6): 841-9.
- Kargi AY, Merriam GR. Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(4): 300-5.
- Tresguerres Hernández JAF. Fisiopatología del eje hipotálamo-hipofisario. Fisiopatología de las suprarrenales. En: *Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica. Módulo II*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2008; pp. 133-162.

VALORACIÓN

SOMATORELINA, ACETATO	
▶ GHRH Ferring (<i>Ferring</i>)	
Grupo Terapéutico (ATC): V04CD. VARIOS. Agentes para diagnóstico. Pruebas de la función hipofisaria.	
Indicaciones autorizadas: Determinación de la función somatotrópica de la hipófisis anterior en casos de sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.	??
Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la prueba diagnóstica estándar.	?

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio	Año
Sermotelina	Geref ⁵	Merck	1988

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste
Somatorelina	1 µg/kg	137,38 €

⁵ Actualmente, ya no está comercializada en España.