

Análogos de la somatostatina en el tratamiento de la retinopatía diabética

Somatostatin analogues in the treatment of diabetic retinopathy

Dra. Juana Elvira Maciques Rodríguez, Dra. María Emoé Pérez Muñoz, Dr. Arturo Hernández Yero, Dr. Felipe Santana Pérez, Dr. Manuel Emiliano Licea Puig

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La retinopatía diabética constituye un importante problema de salud por la discapacidad visual que provoca. El tratamiento de elección continúa siendo la fotocoagulación láser, pero en ocasiones hay formas avanzadas en que la respuesta es pobre y la evolución tórpida. Se continúan buscando otras alternativas de tratamiento que puedan mejorar la evolución, como son los esteroides y antiangiogénicos. Con el objetivo de reagrupar información actual sobre este grupo de medicamentos (análogos de la somatostatina), los cuales tienen efectos antiangiogénicos y han sido usados en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético, se realizó esta revisión. Los análogos de la somatostatina han mostrado ser eficaces, fundamentalmente, en el control de los fenómenos hemorrágicos y proliferativos en la retinopatía diabética proliferativa, y al mejorar también la integridad de la barrera hematoretiniana, ofrecen una alternativa de tratamiento para el edema macular diabético, fundamentalmente, cuando la respuesta al láser no resulta favorable.

Palabras clave: análogos de somatostatina, retinopatía diabética proliferativa, antiangiogénicos.

ABSTRACT

The diabetic retinopathy is an important health problem due to visual disability provoked. The choice treatment still remains the laser photocoagulation, but sometimes there is advanced ways in which the response is poor and the course is torpid. Other alternatives of treatment are look for to improve the course including the steroids and anti-angiogenic. The aim of present review was to regroup the current information on this group of drugs (somatostatin analogues), which has a anti-

angiogenic effect and used in the treatment of proliferative diabetic retinopathy and the diabetic macular edema. The somatostatin analogues have shown to be effective, mainly in the control of hemorrhagic and proliferative phenomena and to also improve the integrity of the hematoretinal barrier, offer an alternative of treatment for diabetic macular edema, mainly when the response to laser is not favorable.

Key words: somatostatin analogues, proliferative diabetic retinopathy, anti-angiogenic effect.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD), y principalmente su forma proliferativa, es la responsable de un alto por ciento de ceguera y discapacidad visual dentro de la población diabética, por lo que constituye un importante problema de salud, incluso en países desarrollados, fundamentalmente ahora que aumenta cada vez más el número de diabéticos, y con ello, el número de afectados por sus complicaciones crónicas, y es la RD una de las más frecuentes e invalidantes.

El tratamiento de elección de este tipo de retinopatía es la fotocoagulación láser, con muy buenos resultados cuando se realiza de forma precoz y oportuna, pero desafortunadamente no siempre se diagnostica en etapas tempranas, y su evolución es tórpida a pesar del tratamiento láser, el cual va orientado a disminuir la angiogénesis y detener el progreso de la retinopatía. En busca de otras alternativas terapéuticas, se han usado los análogos de la somatostatina (SST) con resultados favorables, tanto en la RD proliferativa (RDP) como en el edema macular diabético (EMD), que muchas veces se asocia a ella y empeora el pronóstico visual.

DESARROLLO

El aumento de los niveles de hormona del crecimiento (GH) o somatotropina se ha relacionado con diversas complicaciones crónicas de la diabetes, como es el caso de la RD. La GH es producida por la glándula hipófisis, específicamente por la porción anterior o adenohipófisis, y facilita el aumento de tamaño de las células y estimula la mitosis.¹

Dentro de otras múltiples acciones, la GH actúa a nivel de los vasos sanguíneos. Beaumont (1971),² sugirió que una excesiva secreción de GH puede afectar la pared de los vasos capilares en pacientes con DM, por su acción inhibitoria en el metabolismo de la glucosa, produciendo un acúmulo de sorbitol en la pared capilar, y por consiguiente, producir daño a nivel de la membrana basal capilar. Existen reportes de Poulsen (1953-1966)³ que muestran la posible relación entre las hormonas hipofisarias y la RD en su forma proliferativa. Fue reportado el caso de una mujer diabética de 30 años de edad, con antecedentes de haber sido examinada por un oftalmólogo antes del parto y diagnosticado una RDP, con presencia de hemorragias

dispersas en ambos ojos, la cual regresó después de una necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan).

Las relaciones entre la GH y la RD iban cobrando interés: *Hansen y Johansen*, en 1969, y *Lundbaeck*, en 1970,³ demostraron niveles más elevados de GH en diabéticos juveniles (7,26 ng/mL) que en jóvenes no diabéticos (1,98 ng/mL).

Posteriormente, *Sevin* (1972), *Frezzoti* (1972) y *Knopf* (1972),³ obtienen valores más elevados de GH en pacientes con RDP.

Lundbaeck (1968)⁴ encuentra una mejoría de las lesiones proliferantes de la RD, así como una reducción de las complicaciones en estos pacientes tras practicar la hipofisectomía, técnica que arrojaba hasta un 30 % de mortalidad peroperatoria, lo que obliga a la destrucción de la hipófisis utilizando otros procedimientos como son: los implantes de itrio 90 o de oro radiactivo, así también la criocoagulación, en que la respuesta terapéutica está relacionada con el grado de destrucción hipofisaria, y por ende, con la reducción de los niveles de GH.²

La SST es una hormona de 14 aminoácidos elaborada en los núcleos hipotalámicos con la función de inhibir la liberación por la hipófisis de GH y de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Es secretada también en varias partes del cuerpo humano, incluidos el sistema nervioso central y periférico, el tracto digestivo y en el páncreas.⁵ Existen 2 formas bioactivas de la SST (SST14 y SST28). La SST28 corresponde a la forma de la SST14, con una elongación de 14 aminoácidos.⁶ Las acciones fisiológicas de la SST están mediadas a través de la unión a una familia de receptores específicos, estos receptores son 5 (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5). Esta diversidad de receptores explica las múltiples acciones biológicas que se han observado para la SST, se ha descrito que un receptor puede inducir respuestas biológicas diversas, o determinadas respuestas biológicas pueden implicar más de un subtipo de receptores.⁷ Estos receptores se han identificado en un gran número de órganos, como son: cerebro, hipófisis, aparato digestivo, placenta y páncreas.⁸ Tanto la SST como sus receptores, se expresan en la retina de distintas especies, y también se ha demostrado su expresión en humanos.^{9,10} Estudios experimentales han demostrado su efecto neuromodulador y antiangiogénico en la retina humana. *Simó* y otros¹¹ demostraron la presencia de SST en el humor vítreo en concentraciones superiores 4 veces a la del plasma, teniendo en estos niveles la SST, además de un efecto trófico, efecto antiangiogénico.

Se ha comparado la expresión de SST en la retina de pacientes diabéticos con no diabéticos, y se observa que en los pacientes diabéticos existe una menor expresión de SST. El epitelio pigmentario de la retina es la capa con mayor expresión de SST.⁹

La utilización clínica de la SST está limitada por su rápida aclaramiento plasmático, su vida media es de 3 min, lo que obliga a que se administre de forma continua por vía endovenosa, y el efecto de rebote que se puede producir por la interrupción del tratamiento principalmente en la secreción de la GH.¹² Estos inconvenientes dieron motivo al desarrollo de nuevos análogos estructurales de la SST, que presentan una vida media más larga y no fueran degradados con tanta rapidez como la molécula original.¹³ Dentro de ellos: el octreotide (SMS 201-995)¹⁴ y la lanreótida (BIM 23014),¹⁵ y en forma de liberación prolongada, la lanreótida (somatulina), que se administra de forma intramuscular, en dosis única, y con un intervalo de 10 a 14 días.¹⁶ Los análogos de la SST y la SST obtienen sus efectos biológicos por la activación de los receptores de la SST (SSTR). Los análogos de la SST tienen un espectro más

estrecho de actividad sobre los receptores que la SST, lo que les permite tener una alta especificidad en la supresión de la GH.¹⁷ Su principal acción es en la acromegalía,¹⁸ y en los tumores neuroendocrinos,¹⁹ debido al control que ejerce en el crecimiento tumoral.

El octreotide es uno de los análogos de la SST más usados. *In vitro* es 3 veces más potente que la hormona natural en su función de inhibir a la GH, pero *en vivo*, es 20 veces más potente.²⁰ Puede administrarse por vía subcutánea 3 o 4 veces al día, o por vía intramuscular cada 4 semanas en una formulación de liberación prolongada (octreotide LAR). La vida plasmática del octreotide es de 90 a 110 min, mientras que la de la hormona natural es de 2 a 3 min y posee propiedades farmacodinámicas cualitativamente similares a la forma natural. Dentro de sus principales efectos farmacológicos está el efecto inhibitorio que ejerce a través de la glándula pituitaria, inhibiendo la secreción de GH y TSH ya citado, y además, ejerce un efecto inhibitorio sobre diferentes hormonas, disminuye el flujo sanguíneo al intestino y la motilidad intestinal. A nivel del páncreas inhibe la secreción de insulina y glucagón, provoca afectación de la vesicular biliar e incrementa la incidencia de cálculos biliares en pacientes sometidos a un largo tratamiento, por disminución de la motilidad de la vesicular biliar. Generalmente son bien tolerados por el paciente, aunque se describen algunos efectos adversos, como son: náuseas, calambres, esteatorrea, formación de arenilla y cálculos biliares.

La lanreótida²¹ es otro análogo de la SST, con una vida plasmática también mayor que la hormona natural, más potente 14 veces que la SST en el bloqueo de la secreción de GH. Su estructura es similar a el octreotide, y tiene 3 formas de administración: por vía subcutánea 3 o 4 veces al día, por vía intramuscular en forma de microesferas en intervalos de 7, 10 o 14 días, y la lanreótida autogel,²² que se administra por vía subcutánea profunda cada 28 días. El autogel es una preparación de liberación controlada de lanreótida que permite la liberación sostenida del principio activo del medicamento durante semanas, su administración es por vía subcutánea profunda, y se utilizan jeringuillas precargadas. Alcanza la concentración máxima aproximadamente a las 15 h, y su vida plasmática es de 5 y 28 días tras la administración de las microesferas. Con el autogel, los efectos farmacológicos son similares al octreotide, y sus efectos adversos de leve a moderada intensidad, dados por dolores abdominales, diarreas y litiasis vesicular en un por ciento muy bajo.

Mc Combe y otros (1991), *Mallet* y otros (1992) y *Kuijpers* y otros (1998), se refieren al papel de la SST y la GH en la RDP y el EMD.²³ El déficit importante de niveles intravítreo de SST, presente en los pacientes con RDP y EMD, contribuye al desarrollo de neovasos presentes en la forma proliferativa de retinopatía, en respuesta al estímulo isquémico, así como a la disruptión de la barrera hematoretiniana implicada en la patogenia del edema macular. Estos resultados obtenidos abren un camino hacia la aplicación, con fines terapéuticos, de la SST intravítreo, ya sea mediante inyección de análogos, o terapia génica, como una nueva estrategia en el tratamiento de la RD.²⁴

El uso de estos análogos de la STT en oftalmología se debe al citado efecto beneficioso sobre la RD, al inhibir la GH,^{25,26} o sobre factores de crecimiento locales (PDGF, b-FGF e *insulin Growth factor* [IGF-I]) que están implicados en la neoangiogénesis.^{27,28}

El octreotide inhibe la proliferación de las células del epitelio pigmentario retiniano bovino en cultivo de dichas células a estas sustancias y a factores de crecimiento locales (PDGF, b-FGF). Otros investigadores han confirmado la disminución del factor

de crecimiento IGF-I y de los niveles de trombomodulina en diabéticos tratados con octreotide. Se ha confirmado, que en casos de RD avanzadas, el octreotide (200-5 000 microgramos/día) disminuye la incidencia de hemovítreo y la necesidad de cirugía vítreo-retiniana. En diabéticos con RD no proliferativa severa, o RDP sin alto riesgo de pérdida visual, enlentece la progresión a estadios avanzados y necesitan de panfotocoagulación.²⁹

La aparición de la RD es un proceso multifactorial en el cual la GH y el IGF-1 desempeñan un papel importante. Se ha demostrado reducción del riesgo de hemorragias vítreas y otras complicaciones vítreo retinianas en diabéticos con RDP, deteniendo la pérdida intensa de la agudeza visual en estos pacientes tratados con análogos de la SST,³⁰⁻³² por lo que con estos hallazgos se ha pensado en los análogos como un arma terapéutica interesante para pacientes que no han tenido una evolución favorable con la terapéutica convencional de fotocoagulación con láser.

Pareja Ríos A y otros,³³ presentaron 2 casos de RDP avanzada tratados con octreotide, con una dosis entre 75 y 150 mcg/24 h. Uno de los pacientes tuvo una evolución favorable, sin resangrados y recuperación marcada de la visión, un ojo permaneció sin hemorragia con proliferación epirretiniana fibrosa bloqueada, y el otro con hemovítreo, pero sin signos ecográficos de desprendimiento tracional ni proliferación vítreo. El otro paciente tratado, con hemovítreo, pero sin signos ecográficos de desprendimiento tracional ni proliferación vítreo, y con un marcado control de la proliferación y la exudación durante el período de 6 meses que se le observó.

También existen estudios sobre su acción en el EMD. *Fonollosa* y otros, en un estudio realizado,³⁴ hallaron concentraciones menores de SST en pacientes con EMD, al compararlos con un grupo control, y hallaron también concentraciones menores de SST en pacientes con RDP, en comparación con controles. Se ha planteado que el déficit de SST podría contribuir al aumento de permeabilidad vascular, y por ello, tener una relación directa con la patogenia del EMD. También en el epitelio pigmentario retiniano se ha demostrado expresión de los receptores se SST, donde se ubican varios sistemas de transporte de fluido e iones. Así pues, la SST podría también contribuir a regular este transporte. Además, se han publicado casos de pacientes con EMD de etiología inflamatoria tratados con éxito con análogos de la SST sistémicos,³⁵ y se ha usado también como alternativa de tratamiento en el edema macular difuso, entidad de difícil tratamiento que constituye la principal causa de declinación visual en los pacientes con RD.³⁶

Se concluye señalando que los análogos de la SST han mostrado ser eficaces fundamentalmente en el control de los fenómenos hemorrágicos y proliferativos de la RD,³⁷ y se han usado con éxito también en la maculopatía diabética, por ello su uso, como arma terapéutica asociada al ya reconocido tratamiento de fotocoagulación láser, logra un efecto antiangiogénico más potente y duradero, lo que contribuye a estabilizar o frenar el avance de la RD, y con ello, frenar el deterioro visual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reichlin S. Somatostatin (Review). N Engl J Med. 1983; 309: 1495-501.
2. Pastor JC. Hipofisectomía. Capítulo 13. En: JC Pastor Jimeno. Retinopatía diabética: Barcelona; Editorial JIMS SA; 1982. p. 191-6.

3. Murube J, Agilar J, Cardona P, Palomar A. Epidemiología y causas de Retinopatía Diabética. Arch Soc Canar Oftal. 1982;7:11-22.
4. Lunbaeck K, Malmros R, Anderson RC. Hypophysectomy for diabetic retinopathy: a controlled trial. In: Golberg ME, Fine SL (eds.) Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Virginia. Washington DC: Government Printing Office. Airlie House. Warrington; 1969. p. 291-311.
5. Shulkes A. Somatostatin: physiology and clinical applications. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1994;8:215-36.
6. Öberg K. Future aspects of somatostatin-receptor mediated therapy. Neuroendocrinology. 2004;80:57-61.
7. Melmed S. Structure of Somatostatin receptors in growth hormone control. Journal of Endocrinology. 1997;155:53-6.
8. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of Somatostatin receptors. Endocrine Reviews. 1995;16(4):427-42.
9. Simó R, García-Ramírez, Carrasco E, Hernández C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. Curr Diabet Rev. 2006;2:71-98.
10. Cantón A, Martínez-Cáceres EM, Hernández C, Espejo C, García-Arumí J, Simó R. CD4/CD8 and CD28 expression in T cells infiltrating the vitreous fluid in diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy: a flow cytometric analysis. Arch Ophthalmol. 2004;122:743-9.
11. Simó R, Lecube A, Sararols L, García-Arumí J, Segura RM, Casamitjana R, et al. Deficit of somatostatin-like immunoreactivity in the vitreous fluid of diabetic patients: possible role in the development of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2002;25:2282-6.
12. Lamberts SWJ. A guide to the clinical use of somatostatin analogue SMS 201-995 (Sandostatin). Acta Endocrinol (Copenh). 1987;286:54-66
13. Astorga-Jiménez R. Análogos de la somatostatina: perspectivas actuales y futuras. Med Clin (Barcelona). 1989;93:508-15.
14. Bauer W, Briner U, Doepfner W. A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. Life Sci. 1982;31:1133-40.
15. Eriksson B, Öberg K. Sumario de 15 años de tratamiento de los tumores neuroendocrinos con análogos de la somatostatina y perspectivas futuras. Ann Oncol. 1999;8:28-36.
16. Caron P, Cogne M, Gustholt-Joudet B, Wakim S, Catus F, Bayard F. Intramuscular injections of slow-release lanreotide (BIM 23014) in acromegalic patients previously treated with continuous subcutaneous infusion of ocreotide (SMS 201-995). Eur J Endocrinol. 1995;132:320-5.

17. Davis MI, Wilson SH, Grant MB. The therapeutic problem of proliferative diabetic retinopathy: targeting somatostatin receptors. *Horm Metab Res.* 2001;33:295-9.
18. Craig A. Acromegaly. *Drugs.* 1994;47:425-45.
19. Pyronnet S, Bousquet C, Najib S, Azar R, Laklai H, Susini C. Antitumor effects of somatostatin. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2008;286:230-7.
20. Chansson P, Timsit J, Harris G. Clinical pharmacokinetics of octreotide. *Clinical Pharmacokinetics.* 1993;25:375-91.
21. Chassard D, Barbanjo M, Català M, Hawkins F, Moreiro J. Pharmacokinetics of Lanreotide. *J Endocrinol Invest.* 1997;20(supp17):30-2.
22. Caron P. Somatuline® autogel®, une nouvelle forme galénique dans le traitement de l'acromégalie. *Ann Endocrinol.* 2002;3:2S19-2S24.
23. Grant MB, Caballero S, Smith LEH. Somatostatin in diabetic eye disease. In: *The Expanding Role of Octreotide II: Advances in Endocrinology and Eye Diseases.* Eds. SWJ Lamberts and E Ghigo. Bristol: BioScientifica Ltd.; 2002. p. 165-84.
24. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care.* 2007;30:2902-8.
25. Plewe G, Noelken G, Krause U, Beyer J, del Pozo E. Suppression of growth hormone and somatomedin C by long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in type I diabetes mellitus. *Horm Res.* 1987;27:7-12.
26. Hyer SL, Sharp PS, Brooks RA, Burrin JM, Kohner EM. Continuous subcutaneous octreotide infusion markedly suppresses IGF-I levels whilst only partially suppressing GH secretion in diabetics with retinopathy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:187-94.
27. Amann J, Kaven C, Spraul CW, Lang GK, Lang GE. Effect of octreotide combined with growth factors on proliferation of RPE cells *in vitro*. *Ophthalmology.* 2000;97:737-41.
28. Grant MB. Caballero S. The potential role octreotide in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol.* 2005;4(4):199-203.
29. Palii SS, Caballero S Jr, Shapiro G, Grant MB. Medical treatment of diabetic retinopathy with somatostatin analogues. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:73-82.
30. Croxen R, Baarsma GS, Kuijpers RW, Van Hagen PM. Somatostatin in diabetic retinopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1(3):518-24.
31. Boehm BO. Use of long-acting somatostatin analogue treatment in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol.* 2007;39:111-21.

32. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-De Hoff R, Caballero S, Estes KS. The efficacy of octreotide in the therapy of severe; nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 2000;23:504-9.
33. Pareja A, López A, Mantolan C, Cordovés L, Serrano MA. Tratamiento con octreotide de la retinopatía diabética avanzada. *Arch Soc Canar Oftal.* 2002;13:235-7.
34. Simo R, Carrasco E, Fonollosa A, Garcia-Arumi J, Casamitjana R, Hernandez C. Deficit of Somatostatin in the vitreous fluid of patients with diabetic macular. *Diabetes Care.* 2007;30: 725-7.
35. Kuijpers RW, Baarsma GS, Van Hagen PM. Treatment of cystoid macular edema with octreotide. *N Engl J Med.* 1998; 338(9):624-6.
36. Lang GE. Pharmacological treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica.* 2007;221:112-7.
37. Boehm BO, Lang GK, Jehle PM, Feldman B, Lang GE. Octreotide reduces vitreous hemorrhage and loss of visual acuity risk in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Horm Metab Res.* 2001; 33:300-6.

Recibido: 23 de julio de 2011.

Aprobado: 21 de octubre de 2011.

Juana Elvira Maciques Rodríguez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba. Correo electrónico: elviramr@infomed.sld.cu