

MECASERMINA

► INCRELEX[?] (Ipsen)

DEFICIENCIA PRIMARIA DE IGF-1 (SÍNDROME DE LARON)

La **hormona de crecimiento**, GH (*growth hormone*) o *somatropina* es una proteína producida en la hipófisis anterior. Estimula el crecimiento longitudinal durante la infancia y juventud del niño al actuar sobre los cartílagos de conjunción o cartílagos de crecimiento localizados en ambos extremos de los huesos largos.

La somatropina estimula la multiplicación de los condrocitos, que son las células de los cartílagos de crecimiento. Sin embargo, una parte importante de su acción biológica no se ejerce de forma directa, sino que ésta actúa estimulando la producción de un compuesto intermedio denominado **Factor de Crecimiento de tipo Insulínico de tipo 1** o *IGF-1* (*Insulin Like Growth Factor 1*), también denominado *somatomedina C*, que se produce en las células hepáticas y también en otros tejidos, incluyendo los propios cartílagos de crecimiento, las células vasculares, etc. La IGF-1 es un péptido compuesto por 70 aminoácidos y con una secuencia muy parecida a la de la proinsulina. En el plasma, la IGF-1 circula unida a varios tipos de proteínas transportadoras, las proteínas de fijación del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGFBP, *insulin-like growth factor binding proteins*), de las que aparentemente la más importante es la IGFBP 3. La síntesis y secreción de IGF-1 está bajo el control de la somatropina.

Los efectos de la IGF-1 son de dos tipos fundamentales: uno agudo, parecido a la insulina, que se caracteriza por una disminución rápida de la glucemia y de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres; y otro crónico, de estímulo de las mitosis en los fibroblastos, condrocitos y músculo liso. Muy probablemente, y a pesar de que se produce en gran cantidad en el hígado y circula en el plasma, el verdadero papel de la IGF-1 se ejerce quizá de manera paracrina, esto es, producido en el mismo tejido que va a ejercer sus funciones. Concretamente, se producirá en los condrocitos por acción de la somatropina para generar en éstos una proliferación celular y, por tanto, estimular los cartílagos de crecimiento.

Aparte de estas acciones, la somatropina también estimula el anabolismo incrementando la biosíntesis proteica y, por tanto, también el crecimiento de músculos y tejidos blandos. Por otro lado, genera también lipólisis en el tejido graso, y a nivel del metabolismo glucídico tiene, a la larga, un efecto de incremento de glucemia o, lo que es igual, diabetógeno.

La somatropina, directamente o a través de la IGF-1, también ejerce efectos de estimulación del sistema inmunitario, produce hipertrofia cardíaca y aumento del inotropismo, tiene efectos neuroprotectores sobre el SNC, induce liberación de óxido nítrico (NO) en las células vasculares y, en general, ejerce efectos tróficos sobre diversos tejidos.

La somatropina se encuentra regulada por dos hormonas hipotalámicas, una hormona estimulante, la GHRH y una hormona inhibidora: la somatostatina, a las que se ha unido la GHRlina, inicialmente descubierta en el estómago, pero también presente en el hipotálamo. 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 hormona de crecimiento es una hormona capaz de modular el metabolismo, pero éste también es capaz de actuar sobre su secreción. En este sentido, la elevación de la glucemia, por ejemplo, determina una inhibición de la secreción de somatropina, 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 somatropina, 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 somatropina, hay algunos, como la arginina o la ornitina, que son potentes estimuladores. La arginina actúa como sustrato para la producción de NO mediante la acción de la *NO sintasa*. El NO parece actuar estimulando la secreción de somatropina.

La somatropina se une a receptores específicos situados en la membrana de diversas células, 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. Este proceso da lugar al estímulo de un mediador, la IGF-1, que determina la proliferación condrocítica. Los pigmeos, así como los pacientes con enanismo de tipo Laron, no producen IGF-1, por lo que tienen baja estatura a pesar de unos niveles normales de somatropina; estos pacientes no responden a la somatropina, pero sí al tratamiento con IGF-1.

El **síndrome de Laron** constituye una enfermedad caracterizada por un defecto en el receptor de la somatropina (GHR), que provoca un hiposomatotropismo que se manifiesta como enanismo o estatura anómalamente baja y retraso en el crecimiento óseo, ocasionalmente acompañados por otros signos como la coloración azulada de la esclerótica o alteraciones de cadera. Estos pacientes presentan bajos niveles de IGF-1, a pesar de mostrar niveles normales de somatropina.

El síndrome de Laron es una condición patológica crónicamente debilitante, que es calificado como una deficiencia primaria de IGF-1, para diferenciarlo de otras deficiencias secundarias, debidas a alteraciones de la actividad de la somatropina que derivan en la deficiencia en IGF-1. Se trata de una enfermedad con una prevalencia estimada no superior a 2 casos por cada 10.000 habitantes en la Unión Europea; es, por tanto, una enfermedad rara.

ACCIÓN Y MECANISMO

La mecasermina es el Factor de Crecimiento Insulínico de tipo 1 (IGF-1) humano, de origen recombinante. Es el principal medidor fisiológico de la somatropina sobre el crecimiento en estatura. En los tejidos diana, la mecasermina estimula el receptor de IGF-1 de tipo 1 (IGFR 1), provocando un amplio abanico de acciones que desencadenan el crecimiento en estatura, destacando entre ellos la estimulación de la captación de glucosa – suprimiendo la glucogénesis hepática –, de ácidos grasos y de aminoácidos, con lo que se facilita metabólicamente el crecimiento tisular. Asimismo, el IGF-1 tiene efectos mitógenos, facilitando la división celular y, con ello, el incremento del número de células en los tejidos sensibles.

La administración de mecasermina a niños con deficiencia primaria de IGF-1 produce un aumento significativo de la velocidad de crecimiento, duplicándola durante los primeros años de tratamiento continuado.

ASPECTOS MOLECULARES

La mecasermina es la denominación común internacional del Factor de Crecimiento Insulínico de tipo 1 humano, producido mediante tecnología de ADN recombinante. Se trata de una proteína constituida por una única cadena peptídica formada por 70 aminoácidos, en la que existen tres puentes disulfuro, totalizando un peso molecular de 7.649 daltons (Da), idéntica a la producida fisiológicamente en el ser humano. La mecasermina o IGF-1 tiene un notable parecido estructural – homología – con la insulina y con el IGF-2.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la mecasermina han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos, aunque dada la naturaleza extremadamente infrecuente de la condición patológica – se trata de una enfermedad catalogada como “rara” – el número de pacien-

tes estudiados no permitió el empleo de una metodología exigente. Se dispone de cinco ensayos clínicos, de los que solo uno – en el que se incluyen solo 8 pacientes – es doblemente ciego, cruzado y controlado con placebo, mientras que el resto son estudios abiertos, totalizando 76 pacientes en conjunto, de los que solo 58 fueron objeto de evaluación clínica, descartándose los restantes por diversos motivos, fundamentalmente por finalización del tratamiento por decisión clínica, falta de cumplimiento del protocolo terapéutico o pérdida del seguimiento.

Los pacientes incluidos en los estudios eran niños con una edad de $6,8 \pm 3,8$ años, estatura muy baja (85 ± 15 cm), elevada puntuación de desviación estándar (Z) sobre la talla normal para igual sexo y edad ($-6,7 \pm 1,8$), baja velocidad de crecimiento ($2,8 \pm 1,8$ cm/año), elevada puntuación de desviación estándar de velocidad de crecimiento ($Z = -3,3 \pm 1,7$), bajos niveles sanguíneos de IGF-1 ($21,9 \pm 24,8$ ng/ml), elevada puntuación de desviación estándar de IGF-1 ($Z = -4,4 \pm 2,0$) y una pequeña edad ósea ($3,9 \pm 2,8$ años).

Un 85% de los casos se correspondían con cuadros de síndrome de Laron y la mayoría de los restantes presentaban un cuadro de supresión del gen de la somatropina (GH). Los pacientes fueron tratados con mecasermina por vía subcutánea, con dosis iniciales de 40 a $80 \pm$ g/kg/12 horas, llegando a dosis máximas de $120 \pm$ g/kg/12 horas.

Los resultados globales mostraron que la velocidad de crecimiento en altura de los pacientes fue de 8,0 cm de media durante el primer año de tratamiento, con un diferencial de +5,2 cm (también promedio) sobre los valores anteriores al tratamiento; durante el segundo año fue de 5,8 cm (+3,0) y 5,5 cm (+2,6) durante el tercero. La velocidad de crecimiento anual se estabilizó durante los siguientes cinco años en torno a 4,7 cm ($+0,9/+1,6$).

En cuando a la puntuación de desviación estándar (Z) de velocidad de crecimiento, fue de +1,9 el primer año, con un diferencial de +5,1 con respecto al valor previo al tratamiento. Durante el resto del seguimiento, en los siguientes siete años los valores tendieron a estabilizarse entre -0,2 y -0,7, con valores diferenciales entre +3,2 y +2,5. Igualmente, la puntuación de desviación estándar (Z) de la talla fue de -5,9 el primer año, con un diferencial de +0,8 con respecto al valor anterior al tratamiento, de -5,5 (+1,1) el segundo año y entre -5,5 y -5,2 (con diferenciales entre +1,4 y +1,6) durante los seis años siguientes.

En casi todos los casos, las diferencias registradas con respecto a los valores previos al tratamiento fueron estadísticamente significativas. Solo las correspondientes a la velocidad de crecimiento de los dos últimos años (7º y 8º del seguimiento), no alcanzaron la significación estadística.

Desde el punto de vista de la seguridad, la mecasermina está asociada a efectos adversos frecuentes aunque mayoritariamente leves y transitorios. El más común es la hipoglucemia, que aparece en la mitad de los pacientes, un efecto previsible, atendiendo a las propiedades biológicas de la mecasermina, estrechamente relacionadas con la insulina. Aparece más frecuentemente en pacientes con antecedentes hipoglucémicos y puede ser un elemento limitante de la posología; no obstante, la mayoría de los casos pueden ser evitados o paliados mediante la simple ingestión de algún alimento unos minutos antes de la administración del medicamento.

El resto de efectos adversos consisten en lipohipertrofia en el punto de inyección (32%) que se puede evitar o paliar cambiando dicho punto diariamente; ronquidos (22%) e hipertrofia de las amígdalas (16%), especialmente durante el primer año de tratamiento; hipoacusia reversible (20%) y cefalea (28%), aunque la incidencia real de esta última no parece ser diferente de la observada con placebo en el único estudio doblemente ciego disponible. Un 4% de los pacientes experimentó hipertensión craneal, reversible con la suspensión del tratamiento, o incluso sin necesidad de ello.

ASPECTOS INNOVADORES

La mecasermina es el Factor de Crecimiento Insulínico de tipo 1 (IGF-1) humano, de origen recombinante. Atendiendo a ello, ha sido autorizado para el tratamiento de larga duración de

trastornos del crecimiento en niños y adolescentes con una deficiencia primaria grave de factor de crecimiento insulínico tipo I (deficiencia primaria de IGF). Dada el carácter de enfermedad rara de esta condición, la autorización se ha producido como medicamento huérfano.

El IGF-1 es el principal medidor fisiológico de la somatropina sobre el crecimiento en estatura. En los tejidos diana, estimula el receptor de IGF-1 de tipo 1 (IGFR 1), provocando un amplio abanico de acciones que desencadenan el crecimiento en estatura, destacando entre ellos la estimulación de la captación de glucosa – suprimiendo la glucogénesis hepática –, de ácidos grasos y de aminoácidos, con lo que se facilita metabólicamente el crecimiento tisular. Asimismo, el IGF-1 tiene efectos mitógenos, facilitando la división celular y, con ello, el incremento del número de células en los tejidos sensibles.

Dada su condición de enfermedad rara, la experiencia clínica controlada es escasa y metodológicamente simple. Y de hecho, hay cuestiones que todavía no se conocen con detalle; en este sentido, no ha podido clarificar el impacto sobre la formación de inhibidores de la IGF-1 a lo largo del tratamiento y sus efectos sobre la eficacia del tratamiento.

A pesar de ello, los datos disponibles indican un incremento significativo de la estatura en los pacientes tratados, en relación a los valores previos al tratamiento. En este sentido, se han registrado incrementos diferenciales de 5,2, 3,0 y 2,6 cm, respectivamente durante el primer, segundo y tercer año de tratamiento, estabilizándose entre 0,9 y 1,6 durante los cinco siguientes. En todos los casos, el crecimiento lineal experimentado fue proporcional, sin que se registrasen deformidades atribuibles al tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad, la mecasermina está asociada a frecuentes efectos adversos aunque leves y transitorios. El más común es la hipoglucemia, que aparece en la mitad de los pacientes, un efecto previsible, atendiendo a las propiedades biológicas de la mecasermina, estrechamente relacionadas con la insulina; no obstante, la mayoría de los casos pueden ser evitados o paliados mediante la simple ingestión de algún alimento unos minutos antes de la administración del medicamento. El resto de efectos adversos consisten en lipohipertrofia en el punto de inyección (32%) que se puede evitar o paliar cambiando dicho punto diariamente; ronquidos (22%) e hipertrofia de las amígdalas (16%), especialmente durante el primer año de tratamiento; hipoacusia reversible (20%) y cefalea (28%), aunque la incidencia real de esta última no parece ser diferente de la observada con placebo en el único estudio doblemente ciego disponible. Un 4% de los pacientes experimentó hipertensión craneal, reversible con la suspensión del tratamiento, o incluso sin necesidad de ello.

La escasez de experiencia clínica contrastada

El aspecto innovador del nuevo medicamento descansa en el hecho de que hasta el momento no se disponía de ningún medicamento comercializado en la Unión Europea¹ para el tratamiento de la deficiencia primaria grave de IGF-I, que es insensible al empleo de somatropina, y atendiendo a la respuesta terapéutica razonablemente satisfactoria obtenida, que implica en término medio un incremento de la estatura de alrededor de 17 cm suplementarios en estos pacientes, a lo largo de ocho años de tratamiento, es evidente que nos encontramos ante una novedad excepcional que viene a cubrir una laguna terapéutica de una condición muy infrecuente, pero no por ello menos importante.

¹ En diciembre de 2005 fue autorizado en Estados Unidos, por la *Food & Drug Administration*, el medicamento Iplex® (del laboratorio Inmed), con **rinfabato de mecasermina**, un complejo equimolecular de IGF-1 (mecasermina) y su principal proteína transportadora fisiológica IGFBP-3, para el tratamiento de deficiencia primaria grave de IGF-1 o para pacientes con delección del gen de la hormona del crecimiento que hubieran desarrollado anticuerpos neutralizantes para la hormona del crecimiento. En el plasma, la IGF-1 circula unida a varios tipos de proteínas transportadoras, las proteínas de fijación del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGFBP, *insulin-like growth factor binding proteins*), de las que aparentemente la más importante es la IGFBP 3. Sin embargo, esta misma solicitud de registro fue retirada de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en abril de 2007.

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	Mecasermina
DDD ²	2 mg
Coste DDD	35,10 €
Coste anual	12,810 €

VALORACIÓN

MECASERMINA	
 INCRELEX (Ipsen)	
Grupo Terapéutico (ATC): H01AC. TERAPIA HORMONAL. Hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Lóbulo anterior de la hipófisis: Somatropina y agonistas de somatropina.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes con una deficiencia primaria grave de factor de crecimiento insulínico tipo I (deficiencia primaria de IGF).	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN EXCEPCIONAL. Cubre la ausencia de una alternativa terapéutica farmacológica (laguna terapéutica).	????
Novedad clínica: Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica en ausencia de alternativas terapéuticas (farmacológicas o no), con elevada relevancia clínica en los resultados de la intervención, que comienzan a manifestarse de forma inmediata tras el inicio del tratamiento.	?
Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador.	?

BIBLIOGRAFÍA

- **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Increlex. EMEA/H/C/704. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 19 de febrero de 2008).
- **Norman P.** Mecasermin Tercica. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; 7(4): 371-80.
- **Rosenbloom AL.** The role of recombinant insulin-like growth factor I in the treatment of the short child. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(4): 458-64.

² Dosis Diaria Definida, según la OMS.