

Hormona de crecimiento de larga acción: una nueva alternativa terapéutica, ¿y ahora qué hacemos?

Long-acting growth hormone: a new therapeutic alternative, and what do we do now?

José Ignacio Labarta Aizpún

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) tiene más de 40 años de historia desde su producción en 1981 y posterior indicación en 1985 para el déficit de la hormona de crecimiento (GH) en la infancia. Inicialmente se administraba tres veces a la semana, pero, con el deseo de remedar la fisiología de la secreción endógena de GH y potenciar el efecto promotor del crecimiento, pasó a ser de administración diaria subcutánea antes de acostarse. Su eficacia y seguridad han sido bien estudiadas a lo largo de estos años, y ello ha permitido ampliar sus indicaciones a otras condiciones de talla baja patológica y a situaciones en las que el objetivo es mejorar la composición corporal y el perfil metabólico. A pesar de la experiencia acumulada, el tratamiento con rhGH plantea hoy en día diferentes lagunas o cuestiones sin resolver. Entre estas 'lagunas' se podrían nombrar: la variabilidad en la respuesta, la dificultad para identificar pacientes respondedores con ganancia significativa de talla y pacientes no respondedores, y la necesidad de mejorar la adherencia y aliviar el impacto que un tratamiento crónico de inyección diaria, la denominada carga de la enfermedad, tiene sobre el niño y su familia. Estudios recientes indican que solamente

un 30% de los pacientes muestra una buena adherencia, definida como la pérdida de menos de una dosis semanal, y que hasta un 52% de los pacientes interrumpe el tratamiento antes de lo recomendado. Es en este contexto en el que se ha pensado que la aparición de la hormona de crecimiento de larga acción (GHLA) podría llenar algunas de estas lagunas y mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, los beneficios potenciales de la GHLA son menor frecuencia de inyecciones, potencial mejora de los resultados clínicos al mejorar la adherencia, menor carga de la enfermedad sobre el paciente, la familia y los cuidadores, y mejor tolerabilidad y aceptación del tratamiento, todo lo cual redundaría en una mejora de la calidad de vida para el paciente y su entorno.

La historia de la GHLA no es reciente y el primer intento de una formulación de larga acción fue una GH depot en una solución de gelatina al 15% en 1979, pero no logró conseguir concentraciones de GH satisfactorias y se abandonó. No fue hasta 1999 cuando se aprobó y comercializó la primera GHLA de administración bisemanal en Estados Unidos con objeto de mejorar la adherencia y el cumplimiento. Sin embargo, no fue una experiencia exitosa, ya que se retiró del mercado en 2004 por problemas de producción y por una menor eficacia en los estudios de seguimiento. Tras esta primera experiencia se reconsideraron los objetivos, de modo que la GHLA no solamente debía facilitar el cumplimiento y mejorar la adherencia, sino que también tenía que demostrar una no inferioridad en términos de eficacia y seguridad en relación con la rhGH de

Correspondencia:

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún
Jefe de Servicio
Profesor Titular de Pediatría
Unidad de Endocrinología.
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza 50009
jilabarta@salud.aragon.es

administración diaria. Desde entonces hasta la actualidad se han desarrollado hasta 20 moléculas con propiedades y mecanismos diferentes, de administración semanal, bisemanal y mensual. Los mecanismos desarrollados para prolongar la vida media de la GH han sido variados, buscando procedimientos que retrasaran su aclaramiento renal o métodos que produjeran una liberación prolongada. No todas han tenido la misma progresión en su desarrollo y, a pesar de que diferentes moléculas han mostrado un efecto promotor del crecimiento, muchas de ellas no han sido aprobadas por las agencias internacionales. En la actualidad, las tres moléculas de GHLA que han mostrado un efecto no inferior a la rhGH diaria en ensayos en fase II y en fase III en el déficit de GH en la infancia son somatrogón⁽¹⁾, lonapegsomatropina⁽²⁾ y somapacitán⁽³⁾. En la **Tabla 1** se presentan sus características y su eficacia tras un año de tratamiento en comparación con la rhGH diaria.

Estas tres moléculas de GHLA han mostrado un incremento de la velocidad de crecimiento y ganancia de talla tras un año de tratamiento no inferior a la rhGH diaria, sin efectos adversos y con buena tolerancia. Los estudios de extensión de los ensayos clínicos han mostrado un efecto sostenido y mantenido en el tiempo, con una progresiva normalización de la talla tras 3-5 años de tratamiento, de manera que el paciente alcanza una talla normal para la población y se sitúa en su rango genético. Los estudios demuestran un claro efecto beneficioso en

las variables que miden la carga de la enfermedad y la experiencia del tratamiento, tanto a nivel del paciente como de la familia y los cuidadores. La incidencia de efectos adversos es similar en ambos grupos y únicamente cabría destacar un mayor porcentaje de reacción local de tipo eritema o prurito en la zona de inyección de carácter leve y transitorio en el grupo que recibió la GHLA. La progresión de la edad ósea y los cambios en el metabolismo glucídico son similares a los encontrados con la rhGH diaria. Los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) se incrementan de una manera dependiente de la dosis, al igual que los niveles de la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina, con una normalización a lo largo del tratamiento y manteniéndose dentro de los niveles de normalidad sin superar las dos desviaciones estándar. Al ser moléculas no idénticas a la GH humana, ya que han sido modificadas para prolongar su vida media, una cuestión que ha suscitado mucho interés ha sido su inmunogenicidad y el desarrollo de anticuerpos. El estudio de seguimiento de Deal et al⁽¹⁾ muestra que los pacientes tratados con GHLA tienen una positividad de anticuerpos en un porcentaje significativamente mayor a los pacientes tratados con rhGH diaria. Si bien esta diferencia es significativa, ello no se traduce en una diferencia de eficacia, ni de niveles de IGF-I ni de efectos adversos, por lo que se considera que estos anticuerpos no son neutralizantes y no tendrían consecuencias sobre la eficacia y la seguridad. Por ello, sobre la base de los estudios publicados, se

Tabla 1. Características de las moléculas de GHLA aprobadas por las agencias internacionales y su efecto tras un año de tratamiento.

	Somatrogón	Somapacitán	Lonapegsomatropina
Mecanismo de acción	Fusión de la GH con el extremo-CTP de la hCG	Unión reversible no covalente GH-albúmina	Conjugación transitoria de la GH con metoxipolietilenglicol
Peso molecular (kDa)	41	23,3	22
Dosis (mg/kg/semana)	0,66	0,16	0,24
Velocidad de crecimiento (cm/año), rhGHLA	10,1	11,2	11,2
Velocidad de crecimiento (cm/año), rhGHD	9,8	11,7	10,3
Diferencia estimada (95% de IC)	+0,3 (-0,2;0,9)	-0,5 (-1,1;0,2)	+0,9 (0,2;1,5)
IGF-I, DE, rhGHLA	+0,65	+0,28	+0,72
IGF-I, DE, rhGHD	-0,69	+0,1	-0,02
Aprobación	Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón	Estados Unidos, Unión Europea, Japón ^a	Estados Unidos, Unión Europea

DE: desviación estándar; GH: hormona de crecimiento; hCH: gonadotropina coriónica humana; IGF-I: factor de crecimiento pseudoinsulínico I; rhGHLA: hormona de crecimiento recombinante humana de larga acción; rhGHD: hormona de crecimiento recombinante humana diaria. ^a Aprobado para adultos con déficit de GH y pendiente de aprobación para el déficit de GH en la infancia.

puede afirmar que la GHLA muestra una eficacia y un perfil de seguridad no inferior a la rhGH diaria en niños con déficit de GH, motivo por el cual las agencias internacionales han aprobado su indicación en el déficit de la GH en la infancia.

En relación con el uso de la GHLA desde un punto de vista fisiológico, es necesario realizar algunas consideraciones. Ante un déficit hormonal, y como concepto general, el objetivo terapéutico que se debe conseguir es realizar un tratamiento sustitutivo que simule, en la medida de lo posible, la fisiología normal y sitúe al paciente en la máxima normalidad. El ejemplo que mejor ilustra este objetivo es el hipotiroidismo primario congénito, en el que el tratamiento precoz y sustitutivo con tiroxina normaliza la evolución del paciente. No cabe duda de que el tratamiento con GHLA no simula la fisiología de la secreción de GH endógena y tampoco se parece al mecanismo de acción de la rhGH diaria, que, si bien no remeda al completo la fisiología normal, sí se conoce su perfil de seguridad y eficacia gracias a los estudios de farmacovigilancia y seguimiento. Aunque los estudios en animales de experimentación han demostrado que la administración pulsátil de la GH se asocia con un mejor crecimiento y una mayor producción de IGF-I, los estudios en humanos no han conseguido demostrar diferencias en los efectos metabólicos y de generación de IGF-I entre la infusión continua y la administración de GH a pulsos. Mucho se ha especulado sobre los mecanismos de acción de la GHLA. Dado que la GHLA es una molécula grande y de mayor peso molecular, se especula sobre su limitado acceso a los tejidos diana, y es razonable pensar que su biodisponibilidad tisular sea diferente a la rhGH diaria.

La farmacocinética y la farmacodinamia de la GHLA es muy diferente a las de la rhGH diaria. La vida media estimada de la GHLA es 5-10 veces superior a la rhGH diaria y la administración semanal de GHLA conlleva elevaciones suprafisiológicas de GH. Tras la administración de GHLA semanal se produce un incremento de los niveles de IGF-I, que alcanzan su nivel pico al segundo día, al cuarto día alcanzan su nivel medio y posteriormente disminuyen hasta alcanzar los niveles basales pretratamiento. Este patrón de comportamiento de los niveles de IGF-I es diferente al que se encuentra con la administración de rhGH diaria, donde los niveles de IGF-I alcanzan un nivel determinado tras varias semanas de tratamiento y se mantienen estables a lo largo del tiempo. A partir de los datos obtenidos de los estudios en fase II y en fase III, se han desarrollado modelos farmacodinámicos que permiten predecir el nivel medio estimado de IGF-I que el paciente presenta tras la administración de la GHLA a partir de una única determinación sérica, ya que los niveles varían a lo largo de los siete días, independientemente del día en que se haya realizado la ex-

tracción. Es lógico pensar que la eficacia de la GHLA va a estar en relación con los niveles medios de IGF-I alcanzados. Si bien los niveles medios de IGF-I se mantienen dentro de la normalidad, en un 17% de pacientes se alcanzan niveles pico de IGF-I a las 48-72 horas superiores a los valores normales. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los niveles de IGF-I y el riesgo de presentar una neoplasia, pero no se ha establecido el nivel de corte de IGF-I (*cut-off*) a partir del cual se produce un riesgo clínicamente significativo. El impacto que estas elevaciones transitorias de IGF-I tengan a largo plazo se tendrá que conocer y dilucidar en estudios de seguimiento.

Quedan, pues, muchos temas por responder en relación con la GHLA que en el futuro iremos conociendo. Cabe preguntarse por la eficacia de estas moléculas en otras condiciones de talla baja patológica. Se conoce la dosis óptima, pero no se ha establecido cómo debe establecerse la monitorización de estos pacientes ni en qué momento debe hacerse la monitorización de los niveles de IGF-I y qué criterios utilizar para modificar la dosis, teniendo como objetivo mantener los niveles de IGF-I dentro de la normalidad. La monitorización de los niveles de IGF-I debe tener en consideración los días de intervalo tras la administración de la GHLA, e, igualmente, cada molécula de GHLA, al ser moléculas distintas y con mecanismos de producción diferentes, deberá establecer su modelo de predicción de los niveles medios de IGF-I a partir de una determinación aleatoria. Se desconoce la trascendencia y las consecuencias a largo plazo de estas elevaciones transitorias y no fisiológicas de los niveles de GH y de IGF-I sobre el perfil metabólico, la composición corporal y el riesgo oncogénico, así como las consecuencias que tiene la persistencia en la sangre de los anticuerpos antimolécula de GHLA.

Se deberán hacer estudios de seguimiento en la vida real que verifiquen el beneficio de la GHLA sobre la adherencia y sobre la calidad de vida a largo plazo. Si los estudios realizados han tenido como objetivo demostrar una no inferioridad en comparación con la rhGH diaria, se deberá demostrar que esta alternativa terapéutica es coste-efectiva. Se requieren y es necesario realizar estudios de farmacovigilancia en fase IV que demuestren la eficacia y la seguridad a largo plazo (estudios independientes, internacionales, multicéntricos y en los que se compartan datos más allá de los intereses comerciales). El pediatra endocrino deberá identificar a los pacientes candidatos para esta nueva molécula e individualizar su indicación. En este sentido, los pacientes con problemas de adherencia (adolescentes, pacientes con fobias a las agujas, pacientes que combinan diferentes tratamientos y con entornos familiares especiales) serían los que más se

beneficiarían. Por el contrario, los pacientes con déficits graves y tendencia a las hipoglucemias podrían no ser buenos candidatos, ya que estos pacientes podrían ser susceptibles de tener hipoglucemias cuando los niveles de GH disminuyan y se sitúen en niveles umbrales pretratamiento y cese el efecto. En los pacientes con antecedentes oncológicos deberán prevalecer los criterios de seguridad. El pediatra endocrino, una vez aprobada su comercialización, tendrá la posibilidad de ofrecer esta alternativa terapéutica a sus pacientes, y, en este sentido, las familias deberán recibir una información rigurosa y honesta sobre los beneficios, las limitaciones y la experiencia existente, y compararlos con los beneficios y la carga que supone el uso de la rhGH diaria. Será necesario hablar de eficacia, seguridad y también de carga de la enfermedad, tolerabilidad y calidad de vida. El uso de la rhGH diaria cuenta con un histórico muy consistente de seguridad y eficacia a largo plazo, y el clínico debe ofrecer siempre a sus pacientes la mejor opción posible basándose en los conocimientos actuales. No cabe duda de que se ha abierto una nueva era en el uso de la GH con la aprobación de la GHLA, que puede suponer importantes beneficios para la calidad de vida de los pacientes y sus familias por la mejora en la carga de la enfermedad. En este sentido, el pediatra endocrino deberá ofrecer a los pacientes esta alternativa, desde el rigor de los conocimientos y buscando lo mejor para el paciente tanto a corto como a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Starwarska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and safety of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: e2717-2728.
2. Thornton PS, Maniatis AS, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 3184-3195.
3. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, et al. Weekly sompacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL 4 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3378-3388.