



CONFERENCIAS

Usos terapéuticos de IGF-I recombinante humano

C. Camacho-Hübner

División de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Salud Materno-Infantil, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

Las acciones de IGF-I están moduladas por una familia de proteínas, IGFBP, la unidad ácido lábil (ALS) y mediadas a través de su unión al receptor tipo 1 de IGF (IGF1R)¹.

Los efectos de rhIGF-I, sola o unida a IGFBP-3, han sido estudiados en un número de estudios clínicos de corta duración, entre ellos estudios de diabetes tipo 1 y tipo 2, en pacientes con quemaduras graves, en osteopenia y en esclerosis amiotrófica lateral o enfermedad de la neurona motora inferior^{2,3}.

Estudios clínicos con rhIGF-I han sido evaluados en pacientes con insensibilidad a la hormona de crecimiento (GHI) y en pacientes con resistencia grave a insulina. Ambos síndromes son poco comunes y ambos están asociados a un amplio rango de fenotipos clínicos y bioquímicos^{3,9}.

La eficacia y seguridad del tratamiento con rhIGF-I en niños y adolescentes han sido evaluadas principalmente en pacientes con GHI debido a defectos en el gen del receptor de GH o en pacientes con defectos en el gen de GH con anticuerpos neutralizantes después del tratamiento con GH. En ambos grupos de pacientes se ha demostrado que el tratamiento es eficaz en promover el crecimiento lineal, aunque existe variabilidad en la respuesta clínica al tratamiento. Las dosis utilizadas están en el rango de 80 a 120 μ g por kg, administradas 2 veces al día (inyecciones subcutáneas). La respuesta al tratamiento es buena, especialmente durante los 2 primeros años, disminuyendo en años posteriores. En el tratamiento a largo plazo se han observado ganancias hasta de 1 SDS. Varios factores están asociados a la variabilidad en la respuesta al tratamiento, por ejemplo: edad del inicio del tratamiento, gravedad de la GHI, estado nutricional del paciente y cumplimiento con el tratamiento³.

Las mejores respuestas se observan cuando la terapia se inicia a una edad más temprana y en un niño bien nutrido. Los eventos adversos más frecuentemente asociados a este tratamiento incluyen: hipoglucemia (generalmente en los pacientes más jóvenes), hiperplasia linfocítica lipo-hipertrofia, y *pseudotumor cerebri*; cambios en los rasgos faciales, un poco acromegaloides, y un aumento significativo de la masa grasa se han observado con tratamientos a largo plazo⁷.

Actualmente, el uso clínico de rhIGF-I combinada con rhIGFBP-3 (rhIGF-I/rhIGFBP-3; concentraciones equimolares) está limitado a estudios clínicos no relacionados con trastornos del crecimiento.

La eficacia a corto y largo plazo del tratamiento con I-rhIGF-I y rhIGF-I/rhIGFBP-3 ha sido demostrada en pacientes con resistencia a la insulina debido a defectos genéticos en los receptores de insulina o en su vía de señalización intracelular. El beneficio se ha demostrado por cambios significativos en la HbA_{1c} y en una mejoría del crecimiento lineal en algunos pacientes pero, una vez más, asociados a una serie de efectos adversos^{2,3,9}.

Recientemente, hemos iniciado un estudio de colaboración para evaluar la eficacia y seguridad de esta terapia en recién nacidos prematuros. Los bajos niveles de IGF-I se han asociado con problemas de crecimiento y la retinopatía del prematuro. Nuestro primer objetivo ha sido estudiar la seguridad y la farmacocinética de la administración intravenosa de rhIGF-I/rhIGFBP-3 a los recién nacidos prematuros. La administración de rhIGF-I/rhIGFBP-3 ha mostrado ser eficaz, aumentando los niveles séricos de IGF-I, y la administración en las condiciones de este estudio fue segura y bien tolerada¹⁰.

Correo electrónico: cecilia.camacho-hubner@ki.se

En resumen, las aplicaciones clínicas de rhIGF-I, sola o combinada con rhIGFBP-3, representan un avance importante en el desarrollo de medicamentos endocrinos con beneficios clínicos claros en condiciones graves, como son la resistencia a la hormona de crecimiento y síndromes de resistencia a la insulina. Se necesitan estudios clínicos bien diseñados de intervención a corto y largo plazo para evaluar la relación riesgo-beneficio de estos fármacos en otras condiciones clínicas y en pacientes con formas leves de GHI o resistencia a la insulina.

Bibliografía

1. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16:3-34.
2. Clemmons DR, Moses AC, Sommer A, Jacobson W, Rogol AD, Slevi MR, et al. Rh/IGF-I/rhIGFBP-3 administration to patients with type 2 diabetes mellitus reduces insulin requirements while also lowering fasting glucose. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:265-74.
3. Savage MO, Attie KM, David A, Metherell LA, Clark AJ, Camacho-Hübner C. Endocrine assessment, molecular characterization and treatment of growth hormone insensitivity disorders. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:395-407.
4. Ranke MB, Savage MO, Chatelain PG, Preece MA, Rosenfeld RG, Blum WF, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I improves height in growth hormone insensitivity. Two years' results. *Horm Res.* 1995;44:253-64.
5. Backeljauw PF, Underwood LE, GHIS Collaborative Group. Growth hormone insensitivity syndrome. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1504-10.
6. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martínez V, Gargosky SE, Allen L, et al. Two year treatment of growth hormone receptor deficiency (GHRD) with recombinant insulin-like growth factor-I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:629-33.
7. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. GH Insensitivity Syndrome Collaborative Group. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:902-10.
8. Camacho-Hübner C, et al. Pharmacokinetic studies of rhIGF-I/IGFBP-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 1246-53.
9. Nakae J, Kato M, Murashita M, Shinohara N, Tajima T, Fujieda K. Long-term effect of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:542-9.
10. Löfqvist C, Niklasson A, Engström E, Friberg LE, Camacho-Hübner C, Ley D, et al. A Pharmacokinetic and Dosing Study of Intravenous Insulin-Like Growth Factor-I and IGF-Binding Protein-3 Complex to Preterm Infants. *Pediatr Res.* 2009 Jan 28. [Epub ahead of print].