

FÁRMACO EXPERIMENTAL CONTRA EL ENANISMO



Retrato de Don Sebastián de Morra (Velázquez, 1645) (ejemplo de *acondroplasia*)

El laboratorio farmacéutico [BioMarin Pharmaceuticals](#) ha publicado los resultados de un estudio clínico con su medicamento contra el enanismo disforme ([acondroplasia](#)).

En el [ensayo, fase 2](#), participaron 26 niños. Durante el tiempo que duró el estudio, el cohorte¹ tratado con la dosis más elevada (10 niños a razón de 15mcg /Kg-día) logró un incremento de talla anualizado de 6,1 cm, similar al crecimiento habitual en niños normales (promedio); y un 50% superior a la de los niños con enanismo no tratados, en los que el aumento anual promedio suele ser de 4 cm.

¹ [Cohorte](#): en lenguaje estadístico, grupo de personas (sujetos del estudio) que comparten una serie de características, por ejemplo, tener una determinada condición clínica y/o recibir una determinada dosis de un fármaco experimental, como en este caso.

BioMarin Pharmaceutical tiene en la actualidad cuatro fármacos aprobados: Naglazyme® ([galsulfase](#)²), Kuvan® ([diclorhidrato de sapropterina](#)³), Aldurazyme® ([laronidasa](#)⁴) y Firdapse ([fosfato de amifampridina](#)⁵).

Además BioMarin Pharmaceutical tiene en curso un estudio clínico con un producto, [BMN-190](#) en su denominación preclínica, para el tratamiento de la *lipofuscinosis ceroide neuronal infantil*⁶, una manifestación de la *enfermedad de Batten*⁷.

Los resultados han tenido su trasunto en el [valor de acciones de BioMarin Pharmaceutical](#) en el mercado de *Wall Street*, pero se ha de tener en cuenta que el estudio es muy limitado tanto en número de participantes (26 niños divididos en tres cohortes de 8, 8 y 10 niños respectivamente) como en duración del estudio (1 semestre). Hay que ser muy prudente para extrapolar los resultados a partir de estos datos preliminares.

El tratamiento habitual del enanismo hipofisario proporcionado (no disforme) consiste en la administración de [hormona de crecimiento](#). Con ello se consigue un aumento de la talla de unos 6 cm al año, pero este efecto raramente se prolonga en el tiempo. Es por ello fundamental conocer si el nuevo

² *Galsulfase*: *N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa* recombinante, para el tratamiento del *síndrome de Maroteaux-Lamy (mucopolisacaroidosis IV)*.

³ *Sapropterina*: *tetrahidrobiopterina* (BH4), cofactor endógeno de la enzima fenilalanina-hidrolasa. Se usa en la fenilcetonuria para el tratamiento de las elevadas concentraciones del aminoácido fenilalanina.

⁴ *Laronidasa*: enzima α -*L-iduronidasa* recombinante. Indicado en el tratamiento de la sintomatología neurológica de la *mucopolisacaroidosis tipo I*.

⁵ *Amifampridina*: *3,4-diaminopiridina*, estimula la liberación del neurotransmisor acetilcolina en las terminales nerviosas. Se prescribe en el *síndrome de Eaton-Lambert* y otros cuadros *miasténicos*.

⁶ *Lipofuscinosis ceroides neuronales*: epíteto que encuadra un conjunto de enfermedades hereditarias (autosómicas recesivas) neurodegenerativas, cuya característica común es la acumulación de un pigmento fluorescente, *lipofuscina*. La prevalencia de la *lipofuscinosis ceroide neuronal* en la infancia oscila entre 0,7 y 1 caso por cada 100.000 nacidos vivos. La prevalencia es muy superior entre la población finesa (1 de cada 12.500 nacidos vivos).

⁷ *Síndrome de Batten*: también denominado *síndrome de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten*. Es la variante más común de las *lipofuscinosis ceroides neuronales*. Suele debutar entre los 5 y 10 años, muriendo en la segunda década de vida, tras un penoso proceso neurodegenerativo.

medicamento consigue extender su efecto mucho más allá del periodo de duración del estudio (1 semestre).

El potencial fármaco desarrollado por *BioMarin Pharmaceutical* se denomina *vosoritide* (*BMN111*, en su designación preclínica). Su indicación principal es *acondroplasia*. El medicamento no funciona cuando el crecimiento ha terminado (cierre de las epífisis óseas⁸).

La *acondroplasia* es la forma más común de enanismo. Se caracteriza por la imposibilidad de convertir cartílago en hueso. La primera consecuencia es una estatura baja y desproporcionada. La causa subyacente es una mutación, muy frecuentemente espontánea, no heredada, del gen *FGFR3* (acrónimo de *Fibroblast Growth Factor Receptor 3*⁹) que codifica una proteína del grupo de las «[tirosina-quinasas](#)» que actúa como regulador negativo del crecimiento óseo. La proteína codificada por el gen *FGFR3* se expresa en la superficie de los fibroblastos. Su activación por moléculas que actúan como ligando activa diversas [rutas de señalización celular](#) involucradas en trascendentes funciones celulares, entre otras la *osteogénesis*.

En la *acondroplasia* se producen una serie de alteraciones ortopédicas, neurológicas, respiratorias y sensoriales (olfativas, *disgeúsicas*, auditivas); pero otras complicaciones frecuentes incluyen: apnea del sueño, piernas arqueadas, hipoplasia facial, estenosis espinal, otitis recurrentes y obesidad. Es relativamente habitual el dolor crónico. Además, estas personas deben enfrentarse a un mundo no adaptado a su baja estatura.

Los hombres con *acondroplasia* crecen un poco más que las mujeres con idéntica condición, siguiendo el patrón de crecimiento de la población general.

⁸ *Epífisis* óseas: extremo de un hueso. Cuando se une a la diáfisis (hueso medio) se pierde el cartílago y el hueso termina su crecimiento.

⁹ El 99% de todas las *acondroplasias* se deben a dos mutaciones del gen *FGFR3*. Ambas mutaciones dan lugar a la sustitución del aminoácido glicina por arginina en la posición 380 de la proteína [*Gli380* → *Arg380*].

Las deformidades óseas suelen necesitar con frecuencia intervenciones quirúrgicas y ortopédicas. No se sabe, cuando se redacta esta información, si *vosoritide* modificará favorablemente el curso de estas deformidades.

Algunas personas estiman que la condición de *acondroplasia* no es una enfermedad que requiera tratamiento corrector (farmacológico y/o quirúrgico), sino programas para una mayor aceptación social y laboral de estas personas. Alrededor del 80% de los niños *acondroplásicos* nacen de padres con estatura normal; y muchos ansían un tratamiento para sus hijos, aun aceptando que los resultados fuesen limitados. Una de las intervenciones quirúrgicas actuales consiste en la elongación de los miembros, debiendo proceder para ello a la fractura controlada de sus huesos.

La incidencia de *acondroplasia* es de 1 por cada 25.000 nacimientos vivos.

Vosoritide se ha de administrar mediante una única inyección diaria. Con la información disponible no se han notificado problemas de seguridad. El único efecto adverso descrito en el grupo tratado con la dosis más elevada (15mcg/Kg, día) es una fugaz disminución de la presión arterial.

El laboratorio está planeando realizar estudios con dosis más elevadas que las empleadas en el ensayo clínico comentado; así como iniciar el estudio en niños de menos de 5 años con los que tal vez se lograsen mayores incrementos en su talla final.

BioMarin Pharmaceutical tiene proyectado llevar a cabo un estudio clínico fase 3 incluyendo de 50 a 100 niños, a los que se valoraría durante 1 año.

Zaragoza, a 21 de junio de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza