

Paltusotina (Palsonify™) hace historia: primera terapia oral aprobada por la FDA para la acromegalia

Eva Tudurí López.

Dpto. Fisiología, genética y microbiología. Universidad de Alicante.

En septiembre de 2025, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó paltusotina (Palsonify™), de Crinetics Pharmaceuticals, para el tratamiento de la acromegalia en adultos. Se trata del primer fármaco oral disponible para esta enfermedad rara, y actúa como agonista selectivo del receptor de somatostatina tipo 2, inhibiendo la secreción de hormona del crecimiento.

La acromegalia es una enfermedad de naturaleza endocrina que resulta de la producción excesiva de hormona del crecimiento (GH), con frecuencia debida a un adenoma hipofisario benigno (1). Como resultado, los niveles circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) se encuentran también elevados, lo que conduce a un crecimiento anormal de huesos y tejidos blandos. Las principales manifestaciones clínicas incluyen manos y pies agrandados, rasgos faciales toscos, dolor en articulaciones, fatiga y sudoración excesiva. Además de estos signos característicos, la acromegalia a menudo se acompaña de otras patologías como hipertensión, diabetes, enfermedad renal, complicaciones respiratorias, cardiomiopatía y aumento del riesgo de ciertos cánceres, lo que reduce tanto la calidad como la esperanza de vida (2). Esta enfermedad tiene una prevalencia global estimada de 5,9 casos por cada 100.000 personas (1). Las principales estrategias terapéuticas empleadas para manejarla se basan en cirugía transesfenoidal para extirpar el tumor productor de GH, radioterapia en algunos casos, y tratamientos farmacológicos diseñados para suprimir la producción hormonal o bloquear sus efectos periféricos. Entre los fármacos más utilizados se encuentran los análogos inyectables de somatostatina (octreótido y lanreótido), que se administran cada varias semanas para reducir los niveles de GH. También se emplean pasireótido (un análogo de acción más amplia), y pegvi-

somant (un antagonista del receptor de GH). Si bien son eficaces en el manejo de la enfermedad, las inyecciones frecuentes pueden dificultar la adherencia y afectar la calidad de vida de los pacientes (3).

El pasado mes de septiembre, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó Palsonify™ (paltusotina), desarrollado por Crinetics Pharmaceuticals, un tratamiento oral para la acromegalia que actúa como agonista no peptídico y selectivo del receptor de somatostatina tipo 2 (SST2), con una selectividad más de 4.000 veces superior frente a otros subtipos de receptores de somatostatina (4). Su mecanismo de acción imita el de la somatostatina: al unirse al SST2, inhibe la liberación de GH por las células somatotropas y, en consecuencia, reduce los niveles de IGF-1. Su formulación oral de única toma diaria busca favorecer la comodidad y la adherencia al tratamiento (4).

La aprobación de este medicamento se basa en los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos de fase III en pacientes mayores de 18 años con acromegalia: PATHFNDR-1 (NCT04837040) y PATHFNDR-2 (NCT05192382), ambos internacionales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (5,6).

En PATHFNDR-1 participaron 58 pacientes previamente estabilizados con octreótido o lanreótido durante al menos 12 semanas ($IGF-1 \leq 1,0$

x el límite superior de la normalidad). Se excluyeron aquellos con cirugía hipofisaria en las 24 semanas previas, radioterapia hipofisaria previa, tratamiento reciente con pasireotida (≤ 24 semanas) o con pegvisomant, agonistas dopaminérgicos o ligandos del receptor de somatostatina (SRL) de acción corta (≤ 12 semanas), así como aquellos con diabetes mal controlada ($\text{HbA1c} \geq 8,5\%$) o enfermedad cardiovascular, renal o hepática. La dosis inicial de paltusotina fue de 40 mg/día, con posibilidad de ajuste a 20–60 mg/día según respuesta y tolerabilidad. El 83,3% (25/30) de los pacientes tratados con paltusotina mantuvo niveles controlados de IGF-1 a la semana 36, frente al 3,6% (1/28) del grupo placebo ($p < 0,0001$) (4,7).

En PATHFNDR-2 se incluyeron 111 pacientes con acromegalia bioquímicamente no controlada: sin tratamiento médico o tras suspensión de tratamiento previo, excluyéndose aquellos con radioterapia hipofisaria reciente, tratamiento previo con paltusotina o SRL fallidos, neoplasia o infección activa, uso reciente de fármacos en investigación, y enfermedades cardiovasculares o condiciones que comprometieran la seguridad. Los pacientes recibieron paltusotina ($n=54$) o placebo ($n=57$) durante 24 semanas. La dosis inicial fue de 20 mg/día, con ajuste a 40 mg en la semana 2 y hasta 60 mg entre las semanas 6–12 según niveles de IGF-1 y tolerabilidad. A la semana 24, el 55,6% de los tratados con paltusotina alcanzó el control bioquímico ($\text{IGF-1} \leq 1,0 \times$ el límite superior de la normalidad), frente al 5,3% con placebo ($p < 0,0001$) (4,8).

En ambos estudios se alcanzaron los criterios secundarios, con mejoría en los síntomas relacionados con la acromegalia y un mayor porcentaje de pacientes con valores de GH media $< 1,0$ ng/mL (7,8). La paltusotina mostró una reducción temprana y sostenida de IGF-1 desde las primeras semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, destacando diarrea, náuseas y dolor abdominal, junto con otros como disminución del apetito, palpitaciones, bradicardia sinusal, hiperglucemia y gastroenteritis. No se observaron problemas de seguridad nuevos ni efectos graves relacionados con el tratamiento.

La aprobación de paltusotina por la FDA supone un hito en el tratamiento de la acromegalia al ofrecer la primera alternativa oral eficaz, que podría mejorar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ya está revisando el fármaco y podría dar su visto bueno para su comercialización en la Unión Europea a lo largo de 2026 (9).

Bibliografía

- 1.- Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, et al. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(11):804-826.
- 2.- Hong S, Han K, Park CY. Long-Term Prognosis and Systemic Impact of Acromegaly: Analyses Utilizing Korean National Health Insurance Data. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2025;40(1):1-9.
- 3.- Melmed S, di Filippo L, Fleseriu M, et al. Consensus on acromegaly therapeutic outcomes: an update. *Nat Rev Endocrinol.* 2025;21(11):718-737.
- 4.- Lee A. Paltusotine: First Approval. *Drugs.* 2026;86(2):259-263.
- 5.- ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Paltusotine in Participants With Acromegaly (PATHFNDR-1). Identificador: NCT04837040. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04837040>
- 6.- ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Paltusotine in Participants With Acromegaly (PATHFNDR-2). Identificador: NCT05192382. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05192382>
- 7.- Gadelha MR, Casagrande A, Strasburger CJ, et al. Acromegaly Disease Control Maintained After Switching From Injected Somatostatin Receptor Ligands to Oral Paltusotine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):228-237.
- 8.- Biller BM, Casagrande A, Elenkova A, et al. Efficacy And Safety Of Once-daily Oral Paltusotine In Medically Untreated Patients With Acromegaly: Results From The Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Pathfndr-2 Study. *J Endocr Soc.* 2024;8(Suppl 1):bvae163.1201.
- 9.- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 23-26 February 2026. European Medicines Agency (EMA); 2026 Feb 27.