

Un primer ensayo de Guanabenz en Vanishing White Matter Disease

El Centro para Niños con Enfermedades que afectan la Sustancia Blanca del cerebro (CCWMD, <https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders.htm>) en el Centro de Medicina de la Universidad de Amsterdam (Amsterdam UMC), ubicada en VU University Medical Center (VUmc) planea realizar un ensayo clínico en niños con Vanishing White Matter Disease (VWM). En este ensayo, queremos evaluar si un fármaco llamado Guanabenz es eficaz para ralentizar la progresión, estabilizar o incluso mejorar las anomalías de la sustancia blanca del cerebro en VWM.

Guanabenz es un medicamento antiguo y bien conocido que se ha utilizado durante décadas para el tratamiento de la hipertensión. Ha sido aprobado por la FDA, la agencia estadounidense de medicamentos. Dado que conocemos los mecanismos de acción de Guanabenz, estimamos que probablemente sea beneficioso en VWM. Tenemos ratones de laboratorio con VWM y los hemos tratado con Guanabenz. Los resultados indican que el tratamiento prolongado en dosis altas con Guanabenz mejora la VWM en estos ratones y conduce a importantes mejorías de la función motora y de la patología cerebral (para obtener más información, consulte <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12411>). Porque hemos demostrado anteriormente que el mecanismo de enfermedad de VWM y el modo de acción de Guanabenz son los mismos en ratones y pacientes, nuestra expectativa es que el tratamiento a largo plazo con altas dosis de Guanabenz también pueda ser beneficioso en pacientes con VWM. Sin embargo, los ratones son diferentes a los humanos y el efecto de Guanabenz en humanos con VWM aún debe investigarse. Como Guanabenz ha sido utilizado por adultos durante años para el tratamiento de la presión arterial alta y ha demostrado ser seguro en esta población de pacientes, y la investigación también apoya el uso seguro de Guanabenz en adolescentes, queremos tratar a los niños con VWM con Guanabenz.

¿Quién puede participar en el ensayo clínico?

Un paciente es elegible para participar en el ensayo si cumple con los siguientes criterios:

- diagnóstico de VWM genéticamente probado
- anomalías en la resonancia magnética cerebral consistentes con VWM
- tener al momento de ingresar al estudio, duración máxima de la enfermedad de 8 años
- el inicio de la enfermedad de VWM debe haber comenzado antes de los 6 años
- ser capaz de pararse y caminar al menos 10 pasos, con o sin apoyo
- no padecer otra enfermedad importante (p. Ej., Enfermedad cardíaca, hepática o renal)
- no participar en otro estudio médico-científico
- ser capaz de someterse a un examen de resonancia magnética (es decir, no tener presencia de implantes que contengan metal, como implante de cóclea, neuroestimulador o marcapasos)
- vivir a una distancia razonable de viaje a la VUmc, Amsterdam

Cuando se cumplen todos estos criterios de elegibilidad, podemos comenzar el proceso de evaluación para decidir si el niño puede participar en el ensayo.

Los padres / tutores o los médicos tratantes pueden comunicarse con nosotros para discutir si el niño puede participar en la prueba. Para iniciar el proceso, primero necesitaríamos información clínica, resultados de la prueba genética confirmando VWM y las resonancias magnéticas del niño. No dude en contactarnos en TreatVWM@amsterdamumc.nl.

¿Qué significa participar en el ensayo clínico?

El objetivo principal del ensayo es evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética (lo que el cuerpo hace con una droga) de Guanabenz cuando se administra a niños pequeños con Protocol ID: VWM1 - version 6.0, 13 January 2021

VWM. Además, el ensayo permitirá investigar si el tratamiento con Guanabenz tiene un efecto beneficioso potencial sobre la VWM. Todos los niños en el ensayo recibirán Guanabenz además de su atención médica estándar. Dado que no hay biomarcadores conocidos en fluidos corporales de VWM que permitan el seguimiento de la enfermedad, también utilizaremos el estudio para buscar biomarcadores adecuados.

La duración del ensayo será de al menos 1 año, pero puede extenderse a 3 o 4 años, dependiendo de cuán rápido el número planificado de 20 pacientes pueda inscribirse en el estudio. Guanabenz debe tomarse una vez diariamente, por la noche, durante todo el período de prueba. Todos los niños en el ensayo también se someterán a varias pruebas que se describen brevemente a continuación (ver Cronología).

La prueba tendrá lugar en VUmc en Amsterdam. Esto significa que los niños que participen en el ensayo deberán venir a Amsterdam cada 3 meses.

Cronología

- Contactar con el CCWMD en Amsterdam.
- Examen de elegibilidad en VUmc en Amsterdam, incluidos exámenes físicos y neurológicos.
- Si se confirma que el paciente es un candidato adecuado y los padres / cuidadores dan su consentimiento para su participación, el paciente se someterá a una resonancia magnética cerebral (bajo anestesia ligera) y el investigador completará varios cuestionarios estándar para evaluar la calidad de vida y la discapacidad. También se evaluará la función motora y cognitiva. Antes, durante y después del procedimiento de resonancia magnética se recolectarán muestras de sangre a intervalos regulares. Las muestras de sangre se extraerán de una vena y por pinchazos en los dedos. La muestra de sangre de una vena se realizará a través de la línea de infusión por la cual se suministrará la anestesia para la resonancia magnética. No habrá pinchazos de aguja adicionales para esto. Durante la anestesia también se realizará una punción lumbar para búsquedas de biomarcadores.
- El tratamiento con Guanabenz se iniciará a dosis bajas en una dependencia del Hospital de día del Departamento de Pediatría en VUmc. La dosis se aumentará cada 3 días (o más lentamente, dependiendo de los efectos secundarios) y serán monitoreadas cuidadosamente la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los efectos secundarios. Tan pronto como se alcance la dosis contemplada en el ensayo clínico y Guanabenz sea bien tolerado, el paciente puede irse a casa.
- Cada 3 meses se realizará una visita de control en VUmc, Amsterdam para verificar posibles efectos secundarios y el uso de otros medicamentos y también para realizar exámenes físicos y neurológicos, mediciones de temperatura, presión arterial y frecuencia cardíaca, y muestras de sangre (de una vena en una ocasión y por pinchazos en el dedo en otras ocasiones, todo sin anestesia).
- Además, se les pedirá a los padres / cuidadores que lleven un diario para documentar la información sobre la capacidad del paciente para caminar, la aparición de efectos secundarios y el uso de otros medicamentos durante el estudio. El diario será proporcionado por el investigador.
- Después de 1 año de tratamiento, se repetirá la resonancia magnética del cerebro (bajo anestesia ligera incluyendo extracciones de sangre y punción lumbar), los cuestionarios estándar para evaluar la calidad de vida y la discapacidad y también se repetirá la evaluación de la función motora y cognitiva. Si el paciente permanece en el estudio durante más de 1 año, se volverán a repetir anualmente las resonancias magnéticas (bajo anestesia ligera e incluyendo extracciones de sangre y una punción lumbar), la recopilación de datos de los cuestionarios y la evaluación de la función motora y cognitiva.

Las visitas relacionadas con el estudio reemplazarán en parte a las visitas regulares de seguimiento del paciente y en parte son adicionales.

Hasta donde sabemos, este será el primer ensayo en el que se usa Guanabenz en niños pequeños. La seguridad de Guanabenz, por lo tanto será monitoreada cuidadosamente durante todo el estudio. Como todavía no está claro si los niños pequeños tolerarán dosis más altas de Guanabenz, la titulación de la dosis se realizará bajo supervisión intensiva.

Posibles efectos secundarios de Guanabenz

En el tratamiento de la hipertensión arterial, los principales efectos secundarios de Guanabenz son somnolencia, sequedad en la boca y dolor de cabeza. Para evitar la somnolencia diurna tanto como sea posible, en el estudio actual se tomará Guanabenz una vez al día antes de dormir. La presión arterial puede bajar; esto no es peligroso, pero puede producir molestias como mareos, sensación de debilidad y cansancio. En adultos el mareo es común, pero esto no se ha informado en niños. Debido a que en el estudio actual la dosis de Guanabenz que se utilizará es más alta que la que se utiliza para la presión arterial alta, esperamos que todos los efectos secundarios sean más comunes. Si los efectos secundarios se hacen presente, generalmente desaparecen cuando se reduce la dosis del fármaco o se suspende la ingesta del medicamento. Por lo general los pacientes se acostumbran al medicamento y los efectos secundarios desaparecen.

Información Adicional

Puede encontrar más información sobre el ensayo clínico se puede encontrar en los documentos disponibles en esta página.

Para obtener más información sobre VUmc y AMC, consulte www.vumc.com y www.amc.nl.

¿Cómo contactarnos?

Puede contactarnos preferiblemente por correo electrónico: TreatVWM@amsterdamumc.nl