

Comité de Drogas de Alta Tecnología (CODAT) Sociedad Argentina de Reumatología

Introducción

El Comité de Drogas de Alta Tecnología - Sociedad Argentina de Reumatología, creado hace un año, tiene entre sus objetivos propiciar eventos como el Curso de Drogas Endovenosas y Agentes Biológicos para Enfermería que fuera un éxito en el 42° Congreso Argentino de Reumatología. Asimismo requiere informes legales para prescripciones fuera de prospecto, consentimientos informados en niños y adolescentes que fueran oportunamente publicados en esta revista. Por otro lado, bajo la designación de las autoridades que lo integran, ya se concertaron reuniones en el Ministerio de Salud y en la Superintendencia de Servicios de Salud a fin de solicitar la reconsideración de las enfermedades reumáticas como cuadros nosológicos que requieren actualizaciones periódicas en el PMO y en el APE, en cuanto a diagnóstico y terapéutica. Debido a que la ciencia avanza a pasos agigantados y nuestros pacientes deben contar con la mejor calidad de atención. Estas gestiones se están llevando a cabo en estos momentos en forma conjunta con los reumatólogos pediatras.

Una de las tareas a las cuales también se halla abocado este Comité es la de actualizar permanentemente el listado de drogas en investigación para enfermedades reumáticas, según los protocolos que se encuentran en desarrollo a nivel internacional. Por tal motivo, en esta edición de la revista, hemos volcado el resultado de la última revisión realizada sobre Esclerodermia y publicada por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH) a través de la página web www.clinicaltrials.com. Este servicio cuenta además con el apoyo de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM) y del Departamento de Salud del mismo país (U.S. Department of Health & Human Services).

A continuación, se publica la revisión sobre las líneas de investigación en Esclerodermia que se encuentran actualmente en desarrollo.

Comité de Drogas de Alta Tecnología: Dres. Victor Caputo, Cecilia Viacava, Laura Raiti, Dario Scublinsky, Daniel O. Messina, Julio Hofman y Horacio Venarotti.

Comité de drogas de alta tecnología

Esclerodermia

(Actualización sobre drogas utilizadas en el tratamiento de las complicaciones vasculares de la enfermedad y otros usos)

Clinicaltrials.gov es un registro de estudios de inves-

tigación fármaco-clínica federal y privadamente financiados, desarrollados en los Estados Unidos y en todo el mundo, existiendo registrados actualmente 79.285 trials desarrollados en 171 países, de los cuales 81 corresponden a esta enfermedad y sus complicaciones.

Drogas aprobadas

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Epoprostenol	Hipertensión pulmonar primaria	2 ng/kg/min	Perfusión intravenosa	Antiagregante plaquetario muy potente, PGI ₂ , activación de la adenilato ciclasa, aumento del AMP cíclico y disminución de calcio intracelular	Rubor facial, cefalea, náuseas, vómito, sequedad de boca, dolor torácico, bradicardia, hipotensión, bradicardia, dolor abdominal
Bosentan (Tracleer R.)	1. Hipertensión pulmonar primaria y secundaria (CF II- III) 2. Esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa	150 a 250 mg/d	Oral	Inhibidor de los receptores A y B para la endotelina	Mareo, flush, hipotensión, cefalea, hepatotoxicidad 7,8%
Sitaxsentan (Thelin R.)	Hipertensión pulmonar primaria (CF II-III)	100 mg/d	Oral	Inhibición selectiva Receptores tipo A	Hepatotoxicidad 3%. Potencia efectos de la warfarina
Ambrisentan	ÍDEM	5-10 mg/d	Oral	ÍDEM anterior	
Sildenafil	ÍDEM	75 a 200 mg/d	Oral	Inhibidor de la fosfodiesterasa	Mareo, hipotensión, cefalea, flush. CI: Cardiopatía isquémica. Pacientes tratados con nitritos
Imatinib (Gleevec R.)	Leucemia Sme hipereosinofílico Tumores digestivos de estirpe estromal Uso compasivo: Hipertensión arterial pulmonar refractaria	400 mg/d	Oral	Inhibidor de la tirosinquinasa, inhibe la producción de PDGF y TFGF, potente efecto antifibrótico, inhibe la producción de fibroblastos dérmicos en cultivo	Síntomas gastrointestinales, elevación de transaminasas hepáticas, esplenomegalia, ruptura esplénica en pacientes con neoplasias hematológicas

Drogas en estudio

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Efectos adversos
NCT00555581 (experimental) Intervencional, (fase IIA) Abierto, prospectivo, 1 solo grupo de tratamiento, evalúa eficacia y seguridad de la droga	Hipertensión arterial pulmonar e isquemia digital	400 mg/d por 12 meses	Oral, actualmente en período de reclutamiento	Inhibidor de la tirosinquinasa, inhibe la producción de PDGF y TFGF, potente efecto antifibrótico, inhibe la producción de fibroblastos dérmicos en cultivo	
NCT00506831 Intervencional, no randomizado, abierto, no controlado, un solo brazo de tratamiento para evaluar seguridad y eficacia de la droga en la esclerosis sistémica refractaria. (Imatinib en esclerosis sistémica) (Fase I/II)	Fibrosis cutánea e hipertensión arterial pulmonar refractaria, por sus efectos sobre la remodelación vascular			ÍDEM anterior	
NCT0072536 (ambrisentan) Estudio de fase 1, abierto, no randomizado, no controlado, de un solo grupo de tratamiento, para evaluar eficacia y seguridad de ambrisentan en el tratamiento de úlceras digitales en pacientes con esclerodermia (reclutamiento)	Úlceras digitales en pacientes con esclerodermia	1 año de duración, inicio Junio de 2008, pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad	Oral	Bloqueante de endotelina	Similares a bosentan y congénereos
NCT00463125 Gel plaquetario para úlceras digitales en pacientes con esclerodermia difusa: un estudio controlado randomizado (reclutamiento)	Úlceras digitales en pacientes con esclerodermia difusa	18-80 años de edad, ambos sexos, duración un año	Estudio fase II-III, intervencional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, para valorar eficacia del compuesto	Inhibidor de factores de crecimiento PDGF, TGF beta 1-2, IGF	
NCT00622687 Estudio de eficacia, fase II, abierto, randomizado, de comparación de dosis, de grupos paralelos (finalizado)	Úlceras digitales refractarias	18-80 años de edad, ambos sexos. Iloprost 0,5 a 2,0 ng/kg x min	Intravenosa, para valorar el efecto de distintos regímenes de dosis (21 días de tratamiento)	Análogo de la prostaciclina, efecto vasodilatador, inhibidor de la proliferación de músculo liso	

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Efectos adversos
NCT00077584 “Eficacia y seguridad de bosentan oral en la prevención y curación de úlceras digitales en pacientes con esclerodermia” Intervencional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, un solo grupo de tratamiento, fase III, evalúa eficacia y seguridad de la droga (finalizado)	Úlceras digitales en pacientes con esclerodermia	Bosentan vs. placebo, 24 sem de tratamiento	Oral	Inhibidor de receptores A y B (endotelina)	
NCT00775463 Intervencional. Estudio de eficacia, fase II, de tratamiento, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos (reclutamiento)	“Lesiones isquémicas digitales en Esclerodermia tratadas con treprostinil dietanolamina oral”	18 años de edad o mayores, ambos sexos, dosis máxima 16 mg 2 veces/día	Oral	Análogo de la prostaciclina (PGI2), efecto vasodilatador	Cefalea, diarrea, náusea, rash, prurito, hipotensión
CAT-192 (experimental)	Fase 1/2, doble ciego, controlado con placebo, randomizado, escalamiento de dosis para evaluar seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de CAT 192, un anticuerpo monoclonal anti TFG-Beta 1 en pacientes con estadio temprano de esclerosis sistémica difusa, en pacientes de ambos sexos entre 18 y 75 años de edad	0,5-10 mg/kg	Perfusión intravenosa	Anticuerpo anti-TFGB	Elevada tasa de efectos adversos y 4 muertes, no prosperó

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Efectos adversos
P-144 (experimental) (NCT00656825) "Tolerabilidad y biodisponibilidad del péptido P 144 inhibidor de TGF B1 luego de la administración tópica en voluntarios sanos"	La administración tópica diaria disminuye la fibrosis inducida por bleomicina. La administración tópica de P-144 más inyecciones de bleomicina hacen que el grado de fibrosis cutánea sea menor (estado: en curso)		Tópica	Péptido inhibidor de TFGF	Reacciones locales, dermatitis
PVAC (experimental)	Psoriasis cutánea. Sólo un estudio piloto de 18 pacientes con esclerodermia en 24 semanas	15 a 50 Micro-gramos	Intradérmica	Citostático Antifibrótico	Todavía no bien estandarizados
CT00769028 (experimental) Título: Estudio piloto, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar eficacia y seguridad de AIMSPRO en esclerosis sistémica cutánea difusa establecida. Fase II	Doble ciego, controlado con placebo, randomizado. Estudiar la seguridad y tolerabilidad de suero caprino hiperinmune (AIMSPRO) en el tratamiento de esclerosis sistémica durante un período de 26 semanas. Actualmente en fase de reclutamiento	1 ml albúmina caprina hiperinmune (2 veces por semana durante 6 meses)	Subcutánea	Inhibición de células mononucleares, inhibición de LT estimulados y de la síntesis de moléculas proinflamatoria	Todavía no bien estandarizados
NCT00333437 (experimental) Título: Compromiso pulmonar en esclerodermia, seguridad y eficacia de mofetil micofenolato en pacientes con esclerodermia	No randomizado, abierto, no controlado, 1 solo brazo de tratamiento para evaluar eficacia y seguridad de mofetil micofenolato en el tratamiento de pacientes con esclerodermia. Estudio actualmente en curso, finalizado período de reclutamiento	2 g/d	Oral	Agente inmunosupresor inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)	Diarrea, leucopenia, vómitos, sepsis, incidencia elevada de infecciones oportunistas. Casos reportados de leucoencefalopatía multifocal progresiva

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Efectos adversos
NCT00501995 (Fase III) (experimental) Título: Altas dosis de ciclofosfamida para el tratamiento de la esclerosis sistémica	Abierto, no randomizado, no controlado, 1 solo brazo de tratamiento para evaluar eficacia y seguridad de altas dosis de ciclofosfamida en el tratamiento de esclerodermia	Dosis inmuno-supresoras	Intravenosa	Inhibidor de la proliferación y crecimiento celular, inhibidor de la síntesis de proteína, depresión inmunitaria	Alopecia, náusea, vómito, diarrea, predisposición a infecciones
NCT00004786 (Fase III) (experimental)	Tratamiento randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Evaluar la seguridad y eficacia de lloprost, un análogo de la prostaciclina en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario a esclerosis sistémica. Se reclutaron 200 pacientes mayores de 18 años con úlceras cutáneas digitales	lloprost, VO o placebo durante 6 semanas, 2 veces al día	Oral	Inhibición de la agregación, adherencia y liberación plaquetaria, activación de la fibrinólisis, disminución de la permeabilidad vascular aumentada en la microcirculación	Rubefacción facial, cefaleas, malestar general, náuseas, vómitos. En algunos casos hipotensión arterial
NCT00626665 (experimental) Título: Estudio randomizado, controlado para evaluar eficacia de Tadalafil en fenómeno de Raynaud en pacientes con esclerodermia	Doble ciego, controlado con placebo, randomizado, dosis fijas. 25 pacientes de ambos sexos entre 18 y 70 años de edad	Placebo o 20 mg de tadalafil 3 veces por semana por 6 semanas	Oral	Inhibidor de la PDE-5	Disconfort abdominal, cefalea, mialgias, congestión nasal, flushing
NCT00764309 Título: Estudio abierto para evaluar seguridad de Dasatinib en el tratamiento de la fibrosis pulmonar por esclerodermia	Fase I/II, experimental, 1 solo grupo de tratamiento	Tabletas 100 mg, 1 vez/d, por 6 meses	Oral	Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosinasas	Mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia hepática y/o renal. Eventos hemorrágicos. Prolongación del segmento QT
NCT00498615 Título: Eficacia y tolerabilidad de un inhibidor de Rho-Kinasa (Fasudil) en el tratamiento del fenómeno de Raynaud	Fase III, randomizado, doble ciego, controlado, un solo grupo de tratamiento, estudio de eficacia y seguridad		Oral	Inhibición de la vasoconstricción por inhibición de la molécula de señal Rho-kinasa, proteína involucrada en una variedad de procesos de transducción celular	Cefalea, pirosis

Droga	Indicación	Dosis	Administración	Mecanismo de acción	Efectos adversos
NCT00725361 Título: Un estudio piloto para evaluar la eficacia de Ambrisentan en el tratamiento y la prevención de úlceras digitales en pacientes con esclerodermia	Fase I, no randomizado, abierto, no controlado, un solo grupo de tratamiento, estudio de eficacia y seguridad. Población: pacientes mayores de 18 años, ambos sexos	1-10 mg/d	Oral	Bloqueante de endotelina 1	Mareo, flushing, cefalea, hipotensión