

Benznidazol

12,5 mg - LAFEPE

Dosificación pediátrica
de benznidazol

**AHORA REGISTRADA
EN BRASIL**

Un progreso tangible en el tratamiento
de niños pequeños con mal de Chagas



Una nueva dosificación
para tratar el mal
de Chagas en niños
de hasta 2 años:
fácilmente dispersable,
más simple de
administrar, más segura
y adaptada a la edad.

DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA DE BENZNIDAZOL

LAFEPE BENZNIDAZOL 12,5 MG

EN BREVE

Una opción terapéutica mejorada

- Comprimidos adaptados a la edad , fáciles de usar, accesibles y no patentados para el tratamiento del mal de Chagas en bebés e infantes menores de 2 años de edad (20 kg de peso corporal).
- Mayor precisión en la dosificación, seguridad y adherencia al tratamiento.
- Garantizado por el registro nacional de Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) ; más países endémicos han sido identificados para obtener el registro.

Principales ventajas de la dosificación pediátrica de benznidazol

- Con un solo comprimido, se logra cubrir un amplio rango de edad- hasta 2 años de edad o peso corporal de 20 kg-.
- Dosificación de 12,5 mg por comprimido adaptado a los niños.
- Comprimidos fácilmente dispersables para facilitar la administración por vía oral.
- No es necesario partir el comprimido (a exepo en el caso de los bebés de bajo peso al nacer <2,5 kg: medio comprimido).
- Administración simple y confiable que no requiere una preparación compleja y por lo tanto se puede administrar en casa, incluso tratándose de regímenes de tratamiento largos (dos veces al día durante 60 días)

Un partenariado basado en la colaboración

- Resultado de una alianza de colaboración de tres años, a partir de 2008, entre DNDi y el Laboratorio Farmacéutico del Estado de Pernambuco (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco; LAFEPE) de Brasil. LAFEPE es el segundo mayor laboratorio público de Brasil y el único productor mundial de benznidazol.

PERFIL DEL PRODUCTO

Características claves de este fármaco

- Dosificación pediátrica adaptada (12,5 mg)
- Un solo comprimido fácilmente dispersable (desintegrado)

Dosis

Dosis pediátrica de benznidazol Tabla de dosis	
Peso (kg)	Dosis recomendada (5-10 mg/kg)
2.5 a < 5 kgs.	 Administrar un comprimido, 12.5 mg, 2 veces al día (dosis total de 25 mg al día)
5 a < 10 kgs.	 Administrar dos comprimidos, 12.5 mg (25 mg), dos veces al día por 60 días (dosis total de 50 mg al día)
10 a < 15 kgs.	 Administrar tres comprimidos de 12.5 mg (37.5 mg), dos veces al día por 60 días (dosis total de 75 mg diarios)

Desarrollo clínico

En 2006, DNDi organizó una reunión de expertos en la que se llegó a un acuerdo para el desarrollo de una fórmula de comprimidos dispersables de benznidazol para pacientes pediátricos.

Para determinar la concentración apropiada del comprimido pediátrico, el rango de dosis pediátricas terapéuticas de benznidazol se definió a través de una revisión de las recomendaciones de las dosis pediátricas disponibles en las directrices de la OMS, los programas nacionales de control y la literatura médica (tabla 1).

Las dosis aquí abajo fueron elegidas basándose en datos de eficacia/seguridad en los grupos de edad observados

Tabla 1: Recomendaciones sobre la dosis de benznidazol para infecciones por Chagas	
Fuente	Grupo de edad
OMS – Grupo técnico de expertos para el control de Chagas	Infecciones congénitas : 5-10 mg/kg/d
OMS – modelo de información para la prescripción	Niños ≥12 años: 5-7 mg/kg/d, Niños <12 años: 10 mg/kg/d (sin rango previsto)
Prospecto de Hoffman-La Roche	Niños ≥12 años: 5-7 mg/kg/d, Niños <12 años 10 mg/kg/d (sin rango previsto)
Prospecto de Roche, Radanil®	5-8 mg/kg/d dos veces al día por vía oral por 60 días
Prospecto de Roche, Rochagan®	5-7 mg/kg/d dos veces al día por vía oral por 30-60 días Niños <12 años, especialmente con enfermedad aguda : con más de 10 mg/kg/d los primeros 10-20 días de tratamiento
Secretaría de Salud de Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde	Adultos: 5 mg/kg/d, niños: 5-10 mg/kg/d 2 ó 3 veces al día por vía oral por 60 días
Secretaría de Salud de Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde	Fase aguda, infección congénita, pacientes inmunocomprometidos y con transplantes : 8 mg/kg/d dos veces al día por vía oral por 60 días
Consejo de Enfermedad de Chagas Mazza de la Sociedad Argentina de Cardiología	5 mg/kg/d por 30-60 días

Tomando en cuenta el grupo de edad correspondiente a los niños menores de un año, para los cuales la precisión de la dosis representa el principal desafío y un régimen ideal de un único comprimido /toma (máximo de 2 comprimidos / día), con una división simple, la concentración que se consideró más apropiada fue de 12,5 mg, ya que permite cubrir un amplio rango de edades y bajo peso.

La población « objetivo » de pacientes pediátricos se definió a través de una revisión de las prácticas de tratamiento pediátrico de regiones endémicas de América Latina. Con el fin de confirmar el peso y el rango de dosis de tratamiento e identificar grupos de pacientes pediátricos que representan un desafío particular en términos de precisión de dosificación, se compilaron datos anónimos procedentes de diferentes centros de tratamiento en América Latina.

Las Recomendaciones sobre la dosis adecuada se compararon posteriormente con el rango de dosis terapéuticas utilizadas en la práctica por expertos clínicos para confirmar el rango de dosis terapéuticas que se iba a utilizar para la nueva formulación pediátrica de benznidazol a través de la edad y el peso de interés. En esta evaluación, se pudo constatar ampliamente que una proporción significativa de los niños tratados en la actualidad están recibiendo una sobredosis y que esta proporción es mayor en pacientes menores de 1 año de edad. Estos resultados apoyan las conclusiones sobre la gran necesidad médica de una formulación pediátrica para la población infantil.

Los expertos clínicos con experiencia en programas de control de Chagas, discutieron posteriormente cuál es el tipo óptimo de formulación que se necesitan en dichos programas. Para determinar qué tipo de formulación sería la adecuada se discutieron opciones como las soluciones de líquidos y los comprimidos dispersables, la necesidad y la aceptabilidad del uso de las fracciones del comprimido, así como otras características.

Mientras que las fórmulas líquidas / jarabes permiten una dosificación más exacta y no necesitan diluirse antes de su toma, la producción de un comprimido es más fácil y es una ventaja en términos de envase, almacenamiento y costos de distribución. Los comprimidos dispersables reúnen las ventajas tanto de los líquidos y de los comprimidos estándar. Estos permiten el uso de una cantidad mínima de excipientes no tóxicos, se pueden producir con facilidad, son económicos, estables y permiten una administración cómoda, fácil y confiable en un tratamiento de duración prolongada, administrado en el hogar.

DATOS CIENTÍFICOS

La tabla 2 resume los principales ensayos de benznidazol en la infección de Chagas congénito.

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia de los principales ensayos clínicos en niños con Chagas congénito.

Referencia	Edad (años)	Benznidazol			Nifurtimox			Diseño *	Seguimiento (meses) Abandono seguimiento (%)	Medidas de eficacia†	
		n	Dosis (mg/kg/d)	Tiempo (días)	n	Dosis (mg/kg/d)	Tiempo (días)			Test serológico (% neg.)	Test parasitológico (% pos.)
Russomando 1998	Congénito <2	6	7-10	60	-	-	-	nC nA nE	24m } 0%	(EIA, EIF) } 100%	(Hc,MH, RCP) } 0%
Blanco 2000	Congénito <1	3 -	5 -	30 -	- 29	- 10	- 60	C nA nE	24m } 6%	(EIE,EHI, EIF) } 94%	(MH) } 0%
Schijman 2003	Congénito <2	16 {	5-8 -	60 -	-	- 10-15	- 60	C nR nE	36m } 0%	(EIE, EHI) } 87%	(MH,RCP) } 0%
Chippaux (IRD) 2008 -2009	Congénito <1 (Control=no infectado)	68 59 52	NT 5 7,5	- 60 30	-	-	-	C A E	10m 0% 2% 4%	(EIE,IC) 100% 91% 90%	(MH a 2m) 0% 0% 0%

Leyenda:

* Diseño: C (controlado: control o grupo comparativo), nC (no Controlado); A (aleatorizado), nA (no Aleatorizado); E (Enmascarado), nE (no enmascarado)

† Variables de eficacia: EHI (Ensayo de hemaglutinación indirecta), EIF (ensayo de inmunofluorescencia), EIE (ensayo inmunológico enzimático), IC (inmunocromatografía), MH (microhematocrito), HC (hemocultivo), RCP (Reacción en Cadena de la Polimerasa) Fuente: IRD 2009

Benznidazol es bien tolerado en las dosis recomendadas. Sin embargo, las reacciones adversas son frecuentes : se dan a menudo y afectan al 25-30% de los pacientes, pero en general, la tolerancia es mayor en niños que en adultos. Los estudios clínicos indican que existen diferencias en la frecuencia de aparición de reacciones adversas en niños y adultos.

En un estudio realizado en Bolivia en 111 neonatos con diagnóstico de infección congénita al nacer y tratados con benznidazol (59 con el régimen de tratamiento de 2,5 mg / kg dos veces al día por 60 días y 52 con el régimen de 7,5 mg / kg una vez al día por 30 días), no hubo reacciones adversas (Chippaux 2009). Hallazgos similares se reportan en el estudio de Russomando et al. (1998) que no identificó ninguna reacción adversa o presencia de toxicidad en seis niños tratados con benznidazol (7 mg / kg por día, dos veces al día por 60 días).

En un estudio de cohorte de 95 niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años, de los cuales 64 tratados con benznidazol, 5mg/kg/día, con dos dosis diarias durante 30 días, Streiger et al. (2004) se observó una buena tolerancia al tratamiento. El tratamiento tuvo que ser discontinuado en dos pacientes (2 / 53 o 3,8% de los niños que tenían al menos un control postratamiento) debido a la intolerancia al benznidazol. En el grupo tratado con benznidazol, los autores identificaron eventos adversos, tales como vómitos, eritema generalizado con edema y prurito, sin especificar el grado de severidad o frecuencia de incidencia.

Otro estudio de cohorte prospectivo publicado recientemente, realizado entre 2003 y 2007 en el Hospital "Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires (Argentina), Altcheh et al. describieron efectos adversos en 107 niños de edades comprendidas entre 10 días y 19 años (edad media 6,9 años), con diagnóstico de infección asintomática por *T. cruzi* tratados con benznidazol, 5 8mg/kg/días en dos o tres dosis diarias por 60 días y seguimiento durante 3 años. Un total de 62 eventos adversos relacionados con el tratamiento se observaron en 44 niños (41,1% de los pacientes), en su mayoría leves (80,6%) y moderados (16%). Sólo dos eventos adversos (3,2%) fueron graves (erupción cutánea generalizada). En esta cohorte, 7 pacientes (6,5%) se retiraron del tratamiento debido a eventos adversos (1 gastrointestinales y 6 dermatológicos), de los cuales 6 eran mayores de 7 años. Debido a eventos adversos 7 niños interrumpieron temporalmente su tratamiento (4 por aparición de erupción cutánea, 2 con molestias gastrointestinales y 1 con dolor de cabeza) pero todos reanuarón y completaron el tratamiento sin ninguna otra interrupción.

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD

El mal de Chagas (tripanosomiasis americana), potencialmente mortal, es una enfermedad parasitaria tropical olvidada (NTD, por sus siglas en inglés) endémica en toda América Latina. Las personas más afectadas por la enfermedad de Chagas son a menudo muy pobres, viven en condiciones inadecuadas de vivienda y/o tienen un acceso precario a servicios de salud.

Mal de Chagas- TRIPANOSOMIASIS AMERICANA

Endémica en 21 países e impacto mundial debido a la migración global

¿CUÁL ES EL IMPACTO ANUAL DEL MAL DE CHAGAS?

- 100 millones de personas en riesgo
- Aproximadamente 8 millones de casos
- 12.000 muertes

¿CÓMO SE TRANSMITE EL MAL DE CHAGAS?

Causado por el parásito kinetoplastido protozoario *Trypanosoma cruzi*, el mal de Chagas se transmite principalmente por unos insectos hematófagos grandes, que reciben el nombre de “vinchucas” o “chinchas” en los países endémicos. Otras rutas de transmisión son la transmisión sanguínea, el transplante de órganos, así como por vía oral por la ingestión de comida o bebida contaminada, o la transmisión de madre a hijo durante el embarazo.

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS?

Esta enfermedad tiene dos fases clínicas:

- **Fase aguda** (mortal para 2-8% de los niños) : a menudo asintomática, pasa desapercibida debido a una sintomatología poco específica como fiebre, malestar, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, las cuales se resuelven espontáneamente al cabo de 4-6 semanas.
- La **fase crónica** puede dividirse en dos etapas:
 - Una etapa asintomática crónica “indeterminada”, durante la cual los pacientes pueden transmitir el parásito a otros, especialmente a través de la transmisión vertical, sin mostrar signos de la enfermedad y los cuales pueden durar décadas tras la infección
 - Una etapa crónica sintomática, cuyo desarrollo tiene lugar en más del 30% de los pacientes y que a menudo termina en problemas cardíacos o tracto gastrointestinal.

El mal de Chagas es la primera causa de enfermedad cardíaca infecciosa (cardiomiopatía) en la región.



¿DÓNDE EXISTE EL MAL DE CHAGAS?

Es endémico en **21 países de América Latina**, pero a causa de las migraciones se ha esparcido a **Norte América, Australia, Japón y Europa**.

¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES Y SUS LIMITACIONES?

Los tratamientos de que se disponen actualmente tienen su máxima eficacia en la fase aguda de la enfermedad pero su evidencia resulta limitada en términos de eficacia en las fases crónicas.

- **Benznidazol, nifurtimox** para tratar las fases aguda y crónica de la enfermedad:
 - Tratamiento largo (30-60 días)
 - Toxicidad dependiendo de la dosis
 - Alta tasa de incumplimiento por parte del paciente
 - Ausencia de concentración pediátrica

No existe tratamiento para la enfermedad crónica con los órganos afectados

¿CUÁLES SON LAS NECESIDADES DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE?

- Una concentración pediátrica de benznidazol que sea accesible y adaptada a la edad
- Un medicamento oral seguro, eficaz y adaptado al entorno y que, idealmente, funcione en las dos fases de la enfermedad

QUÉ HACE DNDi PARA DAR RESPUESTA A ESTAS NECESIDADES INSATISFECHAS DE TRATAMIENTO?

Corto plazo: mejorar el uso de de los tratamientos existente a través del desarrollo de la concentración pediátrica de benznidazol

Medio plazo:

- 1) **Azoles:** evaluación clínica de compuestos ya conocidos en desarrollo contra infecciones fúngicas. Específicamente, se están realizando ensayos clínicos de E1224 en colaboración con Eisai.
- 2) **Desarrollo de nuevos tratamientos** a través de combinaciones terapéuticas en fase de ensayos preclínicos exploratorios.

Largo plazo: Nuevos tratamientos desarrollados a partir de compuestos prometedores identificados a través de estudios de descubrimiento (como la biblioteca de compuestos de GSK de piridonas e inhibidores de la cisteína proteasa), proyecto en marcha a través del Chagas Lead Optimisation Consortium.

Para 2014, DNDi se propone ofrecer como fruto de su portafolio específico para Chagas:

- 1 nueva concentración pediátrica de benznidazol
- 1 nuevo medicamento registrado para el mal de Chagas crónico

HISTORIA DEL DESARROLLO DE LA DOSIS PEDIÁTRICA DE BENZNIDAZOL

Durante los últimos 20 años, el éxito de los programas de control de vectores de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América Latina (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay) han reducido la transmisión vectorial del parásito *Trypanosoma cruzi* y han cambiado la epidemiología de la enfermedad. Aunque es difícil de alcanzar, siguen habiendo focos de transmisión, vinculados a la pobreza, la falta de acceso a la salud, y diferentes hábitats del vector. De estas infecciones, las no transmitidas por vectores como por ejemplo la transfusión de sangre por vía oral y anomalías congénitas (vertical, de mujer embarazada a neonato) son las que han recibido mayor atención.

En zonas donde el control de vectores en el marco domiciliario y peridomiciliario ha resultado exitoso, la mayoría de los nuevos casos corresponden a niños que nacen de madres infectadas con Chagas . Con tasas de seroprevalencia regional reportadas en mujeres asintomáticas en edad reproductiva de 5 a 40% y tasas de transmisión vertical de hasta un 12%¹, la infección congénita sigue siendo un problema de salud pública no sólo en países donde el Chagas es endémico sino a nivel mundial, debido a los flujos migratorios procedentes de Latinoamérica.

El tratamiento de la enfermedad de Chagas se ha solido centrar en poblaciones de pacientes pediátricos. Inicialmente, el tratamiento se recomendaba sólo en casos agudos y congénitos (incluyendo los neonatos diagnosticados al nacer), con una respuesta parasitológica favorable de 60 a 85% de los pacientes en la fase² aguda y más del 90% de los niños con infección congénita tratada en el primer año de vida^{3,4,5}.

Más recientemente, las recomendaciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas se han extendido a los niños con forma temprana crónica indeterminada de la enfermedad hasta los 12-14

¹ Carlier Y, Torrico F. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. Rev Soc Bras Med Trop. 2003 Nov-Dec;36(6):767-71.

² Kirchhoff LV. Changing Epidemiology and Approaches to Therapy for Chagas Disease. Curr Infect Dis Rep. 2003 Feb;5(1):59-65.

³ Schijman AG, Altchek J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, Freilij H. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. J Antimicrob Chemother. (2003) 52, 441-449

⁴ Rodrigues Coura J, deCastro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst OswaldoCruz. 2002;97(1):3-24

⁵ Altchek J, Biancardi M, Lapena A, Ballering G, Freilij H. Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina [in Spanish]. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 38(suppl 2):41-45.

años, basándose en la evidencia que indica una eficacia de cerca del 60%, como señala la evaluación de la seroconversión 3 a 4 años después del tratamiento^{6,7}. En 2002, el segundo informe del Comité de Expertos de la OMS sobre tratamiento etiológico en la fase crónica de la enfermedad recomendaba tratar con medicamentos específicos a todos los individuos con serología positiva para la enfermedad de Chagas.

A pesar de estas recomendaciones que defienden el tratamiento de los niños, las opciones adecuadas de tratamiento disponibles para ellos han sido insuficientes. Benznidazol, desarrollado a lo largo de 30 años y el fármaco principal elegido para tratar el Chagas, sólo estaba disponible en comprimidos con una concentración de 100 mg para adultos (Radanil[®], Rochagan[®], LAFEPE Benznidazol[®]). La mayoría de los tratamientos para los bebés y niños pequeños se basaban en el uso de fracciones de comprimidos, pastillas maceradas y otras fórmulas improvisadas, que hacen que la dosificación del medicamento sea variable e imprecisa⁸.

Desde hace mucho tiempo los políticos y los médicos enfatizan la urgente necesidad de una formulación de medicamentos pediátricos para controlar el Chagas. Varias reuniones internacionales (en particular la del Grupo Científico de Trabajo para la Enfermedad de Chagas del Programa Especial para la Investigación y Capacitación sobre Enfermedades Tropicales (TDR) en 2005 y el Grupo de Trabajo del TDR sobre la enfermedad de Chagas en 2007) han defendido la necesidad urgente de desarrollar nuevas formulaciones pediátricas para el mal de Chagas.

Para dar respuesta a esta necesidad, en julio de 2008, DNDi y el Laboratorio Farmacéutico del Estado de Pernambuco en Brasil (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco; LAFEPE) unieron sus esfuerzos y firmaron un acuerdo comprometiéndose a desarrollar una forma de dosificación pediátrica de benznidazol para el tratamiento de los niños con enfermedad de Chagas.

⁶ Sosa-Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C 1998. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 59: 526-529.

⁷ de Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM 1996. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 348: 1407-1413

⁸ van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002 Mar;53(2):139-45.

IMPLEMENTACIÓN Y ACCESO

Producción

La dosis pediátrica de benznidazol será manufacturada por LAFEPE.

LAFEPE fabricará benznidazol pediátrico a precio de costo para todas las instituciones de salud pública.

Registro

La dosificación pediátrica de benznidazol fue oficialmente registrada a finales de 2011 por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil. DNDi está trabajando con LAFEPE en el registro de este medicamento en países donde el Chagas es endémico, entre ellos Argentina, Bolivia, Colombia y Paraguay.

Herramientas adicionales para facilitar la implementación y el acceso

- Estimación de la demanda: una guía para ayudar a los programas nacionales de control de Chagas y otros a estimar la demanda. .
- Guía de compra: instrucciones paso a paso para los países que quieran ordenar la dosis pediátrica de benznidazol de LAFEPE
- “Caja de herramientas”: materiales de educación, comunicación y capacitación para ayudar en la implementación de la nueva dosis pediátrica de benznidazol en el terreno. Esta «caja de herramientas » contiene información clave para los profesionales de la salud, pacientes, madres y responsables y tiene como objetivo promover la correcta administración y seguridad de este fármaco, incluyendo las guías de tratamiento, folletos, carteles, fotografías, una pizarra, y una tabla de dosificación.

DONANTES Y SOCIOS

Donantes

Los fondos para el proyecto de desarrollo de este medicamento fueron concedidos por: el Departamento para Desarrollo Internacional del Reino Unido (DFID), el Ministerio de Asuntos Exteriores de los Países Bajos (DGIS), Médicos sin Fronteras (Internacional, Italia, Brasil), la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), la Agencia Suiza para el Desarrollo y la Cooperación (SDC), la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional a través del Proyecto Sector Salud 4º implementado por Abt Associates, Inc., así como de fundaciones privadas en Suiza y otros donantes individuales.

Socios

LAFEPE: El socio industrial de este proyecto es LAFEPE (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco) de Brasil. LAFEPE es el segundo mayor laboratorio público de Brasil y el único productor mundial de benznidazol, tras la exitosa transferencia tecnológica de Roche, su productor original, para la producción. LAFEPE fu creado en 1966 para producir medicamentos con bajo costo para personas con poco poder adquisitivo. Con sede en Recife, capital del estado de Pernambuco en el noreste de Brasil, LAFEPE se centra en el desarrollo, producción y márketing de medicamentos para apoyar las necesidades de la salud pública.