

IDENTIFICACIÓN DE NECESIDADES PEDIÁTRICAS DE MEDICAMENTOS EN ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA
2019/2020

Elena Quevedo Sosa

Tutora: Ana M^a Santoveña Estévez

Abstract

En los últimos años, se ha apostado por la investigación en principios activos para las enfermedades tropicales desatendidas, debido a que, en los últimos 8 años, solo hay 8 principios activos destinados a ellas. Si nos referimos exclusivamente a la población pediátrica, este grupo está aún más olvidado por lo que es más vulnerable.

Este tipo de enfermedades se localizan en países endémicos con recursos limitados. Las investigaciones que se llevan a cabo son debido a las donaciones, por lo que se utilizan en muchos casos principios activos ya comercializados en donde se observan tratamientos eficaces, pero mucho de estos principios activos no se les ha realizado estudios suficientes para poder llevar a cabo su administración en la población pediátrica y no se conocen alternativas para tratar la enfermedad.

Las enfermedades tropicales desatendidas se localizan en países endémicos con recursos muy limitados, la mayoría de las investigaciones que se llevan a cabo son debido a donaciones, por lo que, en muchos casos, se utilizan principios activos ya comercializados, en donde se observan un tratamiento eficaz. Pero muchos de estos principios activos no se han realizado estudios suficientes para poder llevar a cabo su administración en la población pediátrica y no se conoce una alternativa para poder tratar la enfermedad.

El objetivo de este TFG ha sido poner de manifiesto las necesidades pediátricas en dichas enfermedades, dado que no existen dosis terapéuticas para la población pediátrica o el tratamiento está contraindicado.

Para la memoria del trabajo, se ha realizado una identificación de las enfermedades tropicales desatendidas que afectaban a la población pediátrica y aquellas que no tuvieran un tratamiento seguro y eficaz, para posteriormente desarrollarlas.

Durante la investigación se pone de manifiesto que únicamente 3 principios activos están considerados una necesidad pediátrica para la Agencia Europea del Medicamento (del inglés EMA), para su correcta administración en los rangos poblacionales pediátricos. Por lo que podemos concluir que el resto de los principios activos se encuentran olvidados y es necesario promover una mayor investigación, como se propone en la Declaración de Londres.

PALABRAS CLAVE: *comercializados, enfermedades tropicales desatendidas, población pediátrica, principios activos.*

In recent years, active ingredient research on Neglected Tropical Diseases has been promoted. Over the past 8 years, there have been created only 8 types of actives ingredients for its treatment. What is worse, if we exclusively refer to the pediatric population, this vulnerable group is even more neglected.

These types of diseases are located in endemic countries with limited resources. The existent research has been promoted thanks to donations. Due to this situation, most of the cases are characterized by the use of commercialized actives ingredients, where effective treatment is observed. Unfortunately, many of these active ingredients have not been sufficiently studied so as to be able to provide their administration in the pediatric population and there is not an alternative to treat the disease.

The objective of the final degree project has been to expose pediatric needs in these diseases, since there are no therapeutic doses for the pediatric population or the treatment is contraindicated. In this way, an identification of the neglected tropical diseases that affected the pediatric population as well as those that did not have a safe and effective treatment, has been carried out to, subsequently, develop them.

During the investigation it is revealed that only 3 actives ingredients are considered a pediatric necessity for the European Medicines Agency (EMA), for their correct administration in pediatric population ranges. To conclude, the conclusion reached has been that the rest of the actives ingredients are neglected and more research needs to be promoted, just like the London Declaration pointed out.

Key Words: *Commercialized, actives ingredients, Neglected Tropical Diseases, Pediatric Population.*

Índice

Introducción	4
Objetivos	6
Material y métodos	6
Resultados y discusión	7
Esquistosomiasis	7
Oncocercosis	7
Leishmaniasis	8
Lepra	9
Dengue	10
Teniasis y cisticercosis	11
Rabia	12
Enfermedad de Chagas	12
Úlcera de Buruli	13
Encefalitis por garrapatas	14
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	15
Conclusión	19
Bibliografía	19

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) son principalmente infecciosas que se extienden en entornos empobrecidos, sobre todo en ambientes calurosos y húmedos de los climas tropicales (1). Gracias al ecosistema permite la existencia de reservorios y vectores que posibilitan el mantenimiento de ciclos vitales de microorganismos (2).

La mayoría son parasitarias transmitidas por insectos, otras se propagan por el agua contaminada y el suelo infestado por huevos de gusanos (1).

Las enfermedades que se agrupan dentro de las ETD son: (tabla 1)

1. Equistosomiasis (bilharziasis)
2. Fiebre transmitida por flebótomos
3. Oncocercosis (ceguera de los ríos)
4. Leishmaniasis
5. Pian
6. Fiebre recurrentes (borreliosis)
7. Lepra
8. Tularemia
9. Dengue y dengue grave
10. Enfermedad de Lyme
11. Teniasis y cisticercosis
12. Rabia
13. Enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana)
14. Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)
15. Tifus y fiebre recurrente transmitida por piojos
16. Úlcera de Buruli
17. Rickettsiosis (fiebre maculosa y fiebre Q)
18. Encefalitis transmitida por garrapatas
19. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
20. Equinococosis
21. Peste (transmitidas por pulgas de las ratas al ser humano)
22. Rickettsiosis

23. Filarias linfática
24. Dracunculosis

Tabla 1. Enfermedades tropicales desatendidas (1).

La OMS aborda estas enfermedades de forma agrupada por dos razones. Debido a que consideran sus causas y sus efectos físicos, provocando discapacidad grave y deficiencias de por vida y, por otro lado, estas enfermedades están asociadas a la pobreza, tendiendo a solaparse geográficamente, dado que aparecen en zonas donde el agua es insalubre o escasa para la higiene personal y la precariedad de la vivienda (2), por lo que el sufrimiento de las ETD es en gran medida invisible. Es por ello, que estas enfermedades están desatendidas ya que los países endémicos tienen recursos muy limitados para invertir en salud (1).

Las ETD, se encuentran ocultas como consecuencia de los problemas de acceso a la atención de salud y los costos prohibitivos para las familias sin recursos, por lo que, muchas personas no buscan el tratamiento hasta que se encuentran en una fase irreversible (1).

Estas enfermedades reducen de manera permanente el potencial humano, manteniendo a las personas sumidas en la pobreza, y suponen por tanto una enorme carga económica para los países endémicos. Así mismo, disminuyen la productividad económica de adultos jóvenes que deberían estar en el mejor momento de su vida. Algunas interfieren en el crecimiento y en el desarrollo cognitivo de los niños. Pero todas ellas causan un gran sufrimiento humano, con problemas frecuentes de estigmatización social y discriminación (1).

Se estima que más de mil millones de personas, una sexta parte de la población mundial, sufren una o más de estas enfermedades al habitar en zonas con elevado riesgo de contraerlas (2).

En 2007, se han reunido para enfrentar juntos a las ETD, una variedad de socios locales e internacionales han colaborado en conjunto con los ministerios de salud de los países endémicos para aportar medicamentos de calidad garantizada y dedicar atención y tratamiento a largo plazo (3).

En 2012, la OMS, donantes e industria farmacéutica firmaron la Declaración de Londres sobre Enfermedades Tropicales Desatendidas. El objetivo era apoyar y acelerar la eliminación y erradicación de cinco enfermedades hasta 2015 y de otras diez para 2020, ya sea a escala mundial o en determinadas zonas endémicas (4).

Entre enero de 2012 y septiembre de 2018, llegaron al mercado 256 nuevos fármacos, de ellos, 8 estaban dirigidos a las ETD. De estos fármacos, ninguno fue específico para las ETD, si no que fueron medicamentos aplicados en el tratamiento de otras enfermedades que fueros aprobados para otros usos clínicos, o de los que se tuvieron nuevas formulaciones (5).

La OMS, estima que mil millones de personas recibieron tratamiento solo en 2015. El informe, integrando las enfermedades tropicales desatendidas en la salud y el desarrollo mundial, demuestra un fuerte apoyo político, donaciones de medicamentos y mejoras en las condiciones de vida han llevado a una expansión sostenida en los programas de control de las enfermedades donde éstas son más frecuentes (3).

En ocasiones, la inversión para el mercado es eficaz, y no siempre es accesible a todos quienes los necesitan, ya sea por los precios desorbitados debido al monopolio o por la falta de inversión en formulaciones que atiendan a los grupos minoritarios, por lo que un número incalculable de personas siguen excluidos de los avances de la ciencia (6). Uno de estos grupos es la población pediátrica, por lo que, en muchos casos, al no existir la dosis terapéutica pediátrica, se ajustan o adaptan las dosis aprobadas para adultos, por lo que pueden llegar a presentar reacciones adversas no identificadas hasta ese momento.

Objetivo

El objetivo de este TFG es identificar los principios activos necesarios para tratar las enfermedades tropicales desatendidas en pediatría para los que no existen medicamentos comercializados pediátricos. Esta identificación permitiría establecer una hoja de ruta en prioridades de desarrollo farmacéutico y comercialización de medicamentos pediátricos.

Materiales y Métodos

El proceso de búsqueda de información consistió en identificar, en una primera fase, qué enfermedades tropicales se consideran desatendidas. Para ello, se consultó la página web de la OMS, en la cual se especificaba cada una de ellas, definición, causas, síntomas y posible tratamiento profiláctico, en el caso de que hubiera (1). A continuación, se valoró de entre ellas, aquellas enfermedades que afectan a la población pediátrica. Por último, se escogieron aquellas que tenían interés en el desarrollo farmacéutico pediátrico, por no existir presentaciones comercializadas de estos fármacos para pediatría.

Posteriormente, la información utilizada para la realización del trabajo se basó en la búsqueda bibliográfica de diferentes artículos de carácter científico, los cuales se encuentran detallados en la sección de bibliografía. Para obtener dicha búsqueda se emplearon diferentes bases de datos bibliográficas como Google Academics, SCOPUS y PubMed Central (PMC). Se ha utilizado tanto el buscador de la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios (AEMPS), el CIMA como la U.S. Food and Drug Administration (FDA), para una búsqueda más exhaustiva de los fármacos nombrados en la memoria. Se han empleado las siguientes palabras claves tanto en español como en inglés: medicamentos pediátricos, enfermedades tropicales desatendidas, vacuna, lactante, medicamento extranjero.

Resultados y Discusión

La OMS considera enfermedades tropicales desatendidas a (1):

1. La **equistosomiasis** es una enfermedad parasitaria aguda y crónica causada por duelas sanguíneas del género *Schistosoma* (1). El fármaco empleado para el tratamiento es:

- Praziquantel

Antihelmíntico antiparasitario, solo se puede administrar a mayores de 4 años, para ellos se encuentra comercializado bajo el nombre de Biltricide® en Estados Unidos, en comprimidos ranurados de 600 mg para su administración oral. En España no se encuentra ni comercializado ni autorizado. La dosis a administrar es de 20 mg/kg, tres veces al día durante el primer día del tratamiento. (7).

Se debe priorizar en obtener una presentación para dicho principio activo en niños menores de 4 años, dado que se debe conocer la eficacia para su correcta administración, ya que no ha sido suficientemente estudiado. Los niños son especialmente vulnerables a esta infección debido a la higiene inapropiada y al contacto con agua infestada.

2. La **oncocercosis**, o “**ceguera de los ríos**” es una enfermedad parasitaria provocada por el nematodo filárico *Onchocerca volvulus* (1). Se trata entre otros fármacos con la:

- Ivermectina

Antiparasitario, es el tratamiento ideal en niños de 5 años o más de 15 kg. Se comercializa en comprimidos de 3 mg en una tira unitaria de aluminio bajo el nombre comercial de Stromectol® en Francia, es un medicamento no comercializado en España. Se administra según el peso corporal del paciente (8).

Se debe administrar 150 µg/kg en dosis única a repetir a los tres meses (8). En áreas endémicas donde sólo se puede administrar cada 12 meses la dosis sería 300-400 µg/kg, por tanto, el número de comprimidos por peso corporal sería el doble de los indicados previamente (9). Para los niños de menos de 15 kg, no hay datos suficientes para conocer su eficacia y la seguridad (9). Se desconoce la forma de administración para dicha población.

Actualmente, la Ivermectina es un antiparasitario con el cual se están realizando varios ensayos clínicos para valorar posibles terapias frente al COVID-19, debido a que ha mostrado una actividad antiviral de amplio espectro in vitro en relación al SARS-CoV-2 (10).

3. La **leishmaniasis** está causada por un protozoo parásito del género *Leishmania*, que cuenta con mas de 20 especies diferentes. Entre ellas tenemos la leishmaniasis visceral, la cutánea y la mucocutánea (1). Los fármacos para tratar dicha enfermedad son:

- Miltefosina

Se trata de un antiprotozoario. Se utiliza para el tratamiento en segunda línea de la Leishmaniasis. Se encuentra comercializado en cápsulas de 10 y 50 mg, administrado por vía oral. Está comercializado en Alemania bajo el nombre de Impavido®, no se encuentra comercializado ni autorizado en España. La dosis que se debe administrar para pacientes no inmunocomprometidos es de 2,5 mg/kg/día durante 28 días. Para la leishmania visceral, la dosis para niños de 3 años o mas es de 2.5 mg/kg/día (11).

Para la leishmania cutánea, la dosis diaria para niños de 12 años en adelante y un peso corporal de al menos 30 kg y adolescentes y adultos con un peso corporal de menos de 45 kg, es de 100 mg de miltefosina (2 cápsulas Impavido 50 mg). Los pacientes con un peso corporal mayor de 45 kg se debe administrar 150 mg de miltefosina al día (11).

No hay datos para una correcta administración en niños menores de 3 años, por lo que no se recomienda su utilización ni una alternativa. Aunque es más frecuente entre en niños

de 4 y 8 años, los casos más graves se dan en niños menores de 3 años, por lo que se debe priorizar valorar la eficacia en la población pediátrica correspondiente a esta edad.

- **Anfotericina B**

Antibiótico y antifúngico, utilizado en la leishmaniasis visceral. Amphocil®, se administra por vía intravenosa mediante un vial liofilizado. Es un medicamento de uso hospitalario cuya autorización de comercialización está revocada en España desde 2017. En la mayoría de los casos se utilizan las dosis para adultos adaptadas a la población pediátrica. No se han establecido reacciones adversas, pero el número de pacientes pediátricos en la cual se ha utilizado, ha sido muy limitado. El tratamiento puede comenzar con una dosis diaria de 1,0 mg/kg de peso corporal, aumentando hasta alcanzar la dosis recomendada de 3,0-4,0 mg/kg según precise. En algunos pacientes se ha llegado a administrar la dosis de 6 mg/kg. Se debe administrar según las necesidades de cada paciente (10). Se realizó un estudio, para comprobar cuál era el régimen óptimo en niños inmunocompetentes con leishmaniasis visceral con una dosis total de 18 mg/kg de anfotericina B lisosomal (3 mg/kg por día durante 5 días, seguido de 3 mg/kg administrados de forma ambulatoria) (13).

La anfotericina B, es uno de los principios activos que la Agencia Europea del Medicamento (del inglés, EMA), considera una necesidad pediátrica. Por lo que es una prioridad definir un límite de edad inferior en función de los datos sobre eficacia y seguridad e investigar donde sea necesario. También es necesario el desarrollo completo del medicamento para su administración en neonatos (14).

4. La **lepra** es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo acidorresistente en forma de curva (1). Algunos de los principios activos para tratar la enfermedad son:

- **Clofazimina**

Agente antimicrobiano que se utiliza para el tratamiento de la lepra lepromatosa y en el eritema nudoso leproso. Lampren®, se encuentra en cápsulas de 100 mg, es un medicamento autorizado en España en 1970, pero no comercializado actualmente. Se administra por vía oral.

Es un tratamiento únicamente para adultos combinado con rifampicina y dapsona. Se debe administrar 300 mg una vez al mes bajo supervisión + 100 mg en días alternos + rifampicina 600 mg una vez al mes bajo supervisión + dapsona 100 mg una vez al día.

Este tratamiento triple combinado se administrará durante 12 meses. El tratamiento debe completarse dentro de un periodo máximo de 18 meses (12).

Clofazimina, es el tratamiento de elección en la lepra, pero su uso en población pediátrica no está aconsejado, debido a la decoloración que presenta en la piel. Esta enfermedad en dicha población, es muy poco frecuente, pero se debe obtener datos beneficiosos debido a el gran resultado que se observa en adultos.

- Dapsona

Este fármaco se administra por vía oral mediante cápsulas en Brasil, dado que no está comercializado en España. La dosis a administrar en población pediátrica todavía se encuentra en estudio. Este fármaco se debe administrar según el rango de edad y el tipo de lepra que el paciente presente (15).

Si se trata de la lepra paucibacilar (tabla 2).

Años	Dosis diaria (mg)
0-5	25
6-14	50-100

Tabla 2. Dosis diaria a administrar según los años del paciente en la lepra paucibacilar (15).

En el caso de una lepra multibacilar (tabla 3).

Años	Dosis diaria (mg)
0-5	25
6-14	50-100

Tabla 3. Dosis a administrar según los años del paciente en la lepra multibacilar (15).

5. El **dengue** es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se ha propagado rápidamente en todas las regiones de la OMS en los últimos años. Se transmite por mosquitos hembra principalmente de la especie *Aedes aegypti* y, en menor grado, de *A. albopictus* (1). La vacuna para tratar dicha enfermedad es

- Dengvaxia®

Es una vacuna tetravalente de virus vivos atenuados. Se comercializa en polvo y disolvente para suspensión inyectable en Estados Unidos, en España todavía no se ha aprobado su autorización. Esta indicada exclusivamente en personas de 9 a 45 años de edad ya infectadas anteriormente con el virus del dengue y que viven en zonas donde es endémica.

Ésta debe administrarse a personas que hayan dado positivo en una prueba y revelen una infección anterior con el virus del dengue. Se administra en tres dosis, con seis meses de intervalo mediante inyección subcutánea, preferentemente en la parte superior del brazo. En Asia y América latina, se llevaron a cabo estudios para ver la eficacia en niños de entre 2 y 16 años. Se concluyó que los datos disponibles no son suficientes para confirmar con qué efectividad funciona la vacuna en personas anteriormente infectadas y menores de 9 años (16).

No hay un tratamiento diferente a la vacuna, por lo que se deben realizar estudios más exhaustivos para comprobar la efectividad y seguridad en niños menores de 9 años.

6. La **teniasis** es una infección a nivel intestinal provocada por tres especies de cestodos: *Taenia solium*, *Taenia saginata* y *Taenia asiatica*. Se produce cuando las personas consumen carne infectada de cerdo cruda o poco cocinada. Por otro lado, la **cisticercosis** afecta principalmente a la salud. Las larvas, se denominan cisticercos, se pueden desarrollar en los músculos, la piel, los ojos y el sistema nervioso central (1). Los principios activos para dichas enfermedades son:

- **Albendazol**

Antihelmíntico, se encuentra comercializado en España en comprimidos de 400 mg, bajo el nombre comercial de Eskazole®. Se administra por vía oral y se tiene en cuenta el peso del paciente (17) (tabla 4).

Peso corporal (kg)	Dosis oral
> 60 kg	Dosis diaria total de 800 mg, fraccionada en dos dosis de 400 mg de 7 a 30 días dependiendo de la respuesta
< 60 kg	Dosis diaria total de 15 mg/kg administrada en dos tomas fraccionadas iguales (dosis máxima de 800 mg/día). 7 a 30 días dependiendo de la respuesta.

Tabla 4. Dosis a administrar de Albendazol, según el peso del paciente (17).

Si es necesario, se puede administrar un segundo ciclo después de un período de 14 días. Por otro lado, no se recomienda su uso para niños menores de 6 años, dado que no se conoce su seguridad y eficacia (12). Por lo que es necesario encontrar, un tratamiento efectivo para pacientes en ese rango de edad. Para niños entre 4-6 años, podemos tomar como alternativa el siguiente fármaco:

- Praziquantel

Fármaco comentado en la equistosomiasis, la cual la única diferencia es la posología a administrar en esta enfermedad. Se debe administrar 33,3 mg/kg/dosis cada 8 h. Primer día seguidos de 16,7 mg/kg/dosis cada 8 h diariamente durante 29 días (se recomienda asociar dexametasona en pacientes con múltiples quistes, y en aquellos con afectación neurológica, o signos de hipertensión intracraneal) (7).

7. La **rabia** es una enfermedad vírica infecciosa que acaba siendo mortal en la mayoría de los casos cuando aparecen los síntomas clínicos (1). El tratamiento para dicha enfermedad es:

- Imogam®-Rabies-HT

Es una solución estéril de inmunoglobulina antirrábica comercializada en Nueva Zelanda, pero en España no está autorizada su uso. Se administra por vía subcutánea y se debe utilizar junto con Imovax® Rabies para la inmunización intramuscular, una vacuna preparada a partir de cultivos de células diploides humanas (18). La dosis recomendada es de 20 UI /kg de peso corporal administrada en el momento de la primera dosis de la vacuna. Si se puede, se debe administrar la dosis completa para infiltrar completamente alrededor y dentro de las heridas. El volumen restante se debe administrar de manera intramuscular, usando una aguja separa, distante de la administración de la vacuna (19). Por otro lado, no se detalla información de su administración pediátrica al igual que las posibles dosis corregidas.

8. La **enfermedad de Chagas**, también conocida como tripanosomiasis americana, es una enfermedad mortal causada por *Trypanosoma cruzi* (1). El fármaco para dicha enfermedad es:

- **Benznidazol**

Es un principio activo administrado por vía oral. Comercializado en Brasil, Lafepe® Benznidazol se encuentra en comprimidos ranurados de 12,5 mg y 100 mg. Este medicamento no se encuentra autorizado en España. Los comprimidos de 12,5 mg, se han adaptado para la dosificación en población pediátrica de niños menores de 2 años o menos de 20 kg, pero no se conoce su seguridad y eficacia para su administración. La FDA, aprobó su comercialización para niños de entre 2 y 12 años en 2017 (20). (Tabla 5).

Peso corporal (kg) y/o edad.	Dosis recomendada (mg)
2,5 a < 5 kg	Un comprimido de 12,5 mg, 2 veces al día por 60 días.
5 a < 10 kg	Dos comprimidos de 12,5 mg (25 mg) dos veces al día por 60 días.
10 a < 15 kg	Tres comprimidos de 12,5 mg (37,5 mg), dos veces al día por 60 días.
Niños < 12 años	10 mg/kg durante los 10-20 días de tratamiento.

Tabla 5. Dosis a administrar de Benznidazol, según la edad o peso del paciente (21).

En algunos casos, se recomienda mantener esta dosis durante todo el tratamiento.

9. La **úlcer de Buruli** es una infección crónica y debilitante por *Mycobacterium ulcerans*, que afecta a la piel y a veces al hueso (1). El fármaco para tratar dicha enfermedad es:

- **Moxifloxacino**

Antibiótico, comercializado en España bajo el nombre de Actira® en comprimidos de 400 mg recubiertos con película, se utiliza en combinación con la rifampicina y se administra por vía oral. Este fármaco está contraindicado para niños y adolescentes menores de 18 años (22).

Aunque en algunos casos se recomienda la combinación de claritromicina y rifampicina, en Australia, se utiliza la combinación moxifloxacino y rifampicina, pero esta segunda combinación no se debe administrar dado que no se conoce la seguridad del moxifloxacino en menores de 18 años.

10. La **encefalitis por garrapatas** es una enfermedad neurológica transmitida por garrapatas infectadas por el virus Tick-Borne Encephalitis (23). Los fármacos empleados para el tratamiento son:

- Naproxeno sódico

Se trata de un medicamento antiinflamatorio que se utiliza para aliviar el dolor de cabeza y bajar la fiebre de la encefalitis. Lo podemos encontrar bajo el nombre comercial de Aleve® o Antalgin®. Aleve® se encuentra autorizado en 1999, pero no comercializado en España en comprimidos recubiertos con película de 200 mg. Antalgin® en España, se comercializa en comprimidos recubiertos con película de 550 mg. No se recomienda su utilización en la población pediátrica, salvo criterio médico (10).

Es uno de los principios activos en los que la EMA trabaja para obtener dosis terapéuticas pediátricas. Para ello, se trabaja en la farmacocinética, la eficacia y la seguridad en niños menores de 1 año y su formulación vía intravenosa. Por otro lado, según dicho artículo, en 2005, Finlandia ha autorizado la administración en niños mayores de 1 año y su peso corporal supere los 10 kg (24).

- Encepur®, TicoVac® y FSME-IMMUN®

Las vacunas frente a la encefalitis centroeuropea están constituidas por virus inactivados y se recomienda a las personas residentes en áreas endémicas. Se encuentran comercializadas en Alemania entre otros, pero en España no. Se debe administrar por vía intramuscular, dado que se comercializa en suspensiones inyectables. En algunos casos, si existe problemas de alteraciones de la coagulación se puede utilizar la vía subcutánea. Para cada una de las vacunas, se debe llevar a cabo unas dosis de administración diferente (tabla 6).

Vacuna	Dosis adultas	Dosis población pediátrica
Encepur®	0,5 ml	0,25 ml
TicoVac®	0,5 ml	0,25 ml
FSME-IMMUN®	0,5 ml	0,25 ml

Tabla 6. Dosis de administración según el rango de edad.

La pauta habitual consiste en la aplicación de tres dosis, vía intramuscular, con 4-12 semanas de intervalo entre la primera y la segunda dosis, la tercera dosis a los 6-15 meses después de la segunda y una dosis de recuerdo a los tres años en la pauta convencional para Encepur® y TicoVac® o FSME-IMMUN® y en la pauta acelerada, 12-18 meses para Encepur® y 3 años para TicoVac® o FSME-IMMUN®. Las tres vacunas están contraindicadas para niños menores de 1 año.

Esta enfermedad es considerada por la OMS como la de mayor trascendencia en Europa, por lo que es necesario obtener datos para conocer la eficacia y la seguridad en niños menores de 1 año (25), dado que no hay alternativas para dicha población.

11. La **fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC)** es una enfermedad muy extendida causada por el virus Nairovirus. (1). El fármaco para tratar dicha enfermedad es:

- **Ribavirina**

Es un principio activo administrado por vía intravenosa mediante viales disueltos de solución tampón fosfato y por vía oral en cápsulas de 400 mg, comercializado en México. Su autorización no ha sido aprobada en España. Se trata de un fármaco antiviral sintético análogo de la guanósina. Las dosis de ribavirina recomendadas son variables dependiendo de la fuente consultada: se recomiendan pautas de 10 días, con una dosis de carga inicial de 30 mg/kg, seguida de 15 mg/kg cada 6 h durante 4 días y después 7,5 mg/kg cada 8 h durante 6 días. Para la administración oral la OMS recomienda una carga inicial de 2 g, seguido de 4 días con 1 g cada 6 h y concluyendo la pauta entre el quinto y décimo día de tratamiento con 500 mg cada 6 h (26). No está recomendado su uso para niños menores de 3 años (12).

Ribavirina, es uno de los principios activos que se encuentra dentro de las prioridades de la EMA. Se necesitan datos sobre eficacia y seguridad, incluido la seguridad a largo plazo para niños menores de 3 años (14).

A continuación, a modo de resumen, se muestra una tabla con las enfermedades nombradas a lo largo de la memoria, los fármacos utilizados para tratarlas y sus características principales (tabla 7).

Enfermedad	Tratamiento	Vía de administración	Forma farmacéutica comercializada	Dosis	Edad y/o peso corporal para el que está comercializado	Necesidades pediátricas	Comercializado en España
Esquistosomiasis	Praziquantel	Oral	Comprimidos	20 mg/kg	> 4 años	Presentación para niños menores de 4 años.	No.
Oncocercosis	Ivermectina	Oral	Comprimidos 3 mg	Según peso corporal del paciente.	5 años o más de 15 kg	Conocer eficacia y seguridad en niños de menos de 15 kg	No.
Leishmaniasis	Miltefosina	Oral	Cápsulas de 10 y 50 mg	Según peso corporal del paciente	> 3 años	Obtener datos para una correcta administración en menores de 3 años.	No.
	Anfotericina B	Intravenosa	Vial Liofilizado	1ª: 1 mg/kg 2ª: 3-4 mg/kg	Adultos, dosis adaptadas.	Principio activo considerado una necesidad pediátrica por la EMA.	Autorización revocada en 2017.
Lepra	Clofazimina	Oral	Cápsulas	300 mg una vez al mes y 100 mg días alternos	Adultos	No aconsejado en población pediátrica por la decoloración de la piel.	Autorizado en 1970, no comercializado.

	Dapsona	Oral	Cápsulas	Dependiendo de si es paucibacilar o multibacilar	Hasta 14 años	La dosis para niños se encuentra en estudio. No hay medicamento.	No.
Dengue	Dengvaxia	Subcutánea	Polvo y disolvente	3 dosis con seis meses de intervalo	9 a 45 años	Realizar estudios en menores de 9 años, para conocer su seguridad y eficacia.	No.
Teniasis y cisticercosis	Albendazol	Oral	Comprimidos	>60kg → 800 mg <60 kg → 15 mg/kg	> 6 años	Conocer eficacia y seguridad en menores de 6 años. Aunque existe alternativa.	Si.
	Praziquantel	Oral	Comprimidos	33,3 mg/kg cada 8 horas	> 4 años	Obtener una formulación eficaz para menores de 4 años	No.
Rabia	Imogan-Rabies- HT	Subcutánea	Vial	20 UI/kg	> 18 años	No se detalla información para su administración en la población pediátrica.	No.

Enf. de Chagas	Benznidazol	Oral	Comprimidos ranurados	Según el peso del paciente	> 2,5 kg	Se ha adaptado la dosis para menores de 2 años o menos de 20 kg.	No.
Úlcera de Buruli	Moxifloxacino	Oral	Comprimidos	400 mg	> 18 años	Establecer seguridad para menores de 18 años. No hay formulaciones comercializadas para población pediátrica.	Si.
Encefalitis	Naproxeno sódico	Oral	Comprimidos	200 mg	> 18 años	Principio activo considerado una necesidad pediátrica por la EMA.	Si.
	Encepur	Intramuscular	Suspensión	0,25 ml	> 1 año	Formulaciones adaptadas para menores de 1 año.	No.
	TicoVac						No.
	FSME-IMMUN						No.
FHCC	Rivabirina	Intravenosa Oral	Viales solución tampón fosfato Cápsulas	Variables dependiendo de la pauta	> 3 años	Principio activo considerado una necesidad pediátrica por la EMA.	No.

Tabla 7. Enfermedades tropicales desatendidas, así como los fármacos empleados para tratarlas y sus características principales.

Conclusiones

Las conclusiones obtenidas del presente trabajo han sido las siguientes:

1. Los principios activos empleados para tratar estas enfermedades, se podrían emplear en diferentes rangos de edad dentro de la población pediátrica, pero se desconoce si constituyen tratamientos eficaces para todas las edades dado que no se realizan ensayos suficientes para todos, y no es posible conocer su seguridad y eficacia en todos los rangos poblacionales pediátricos. En la mayoría de los casos, no se aclara el motivo porque el que se desaconseja su uso, si es por la propia formulación, la dosis a administrar, los datos clínicos sobre eficacia terapéutica, etc. Se debe tener en cuenta que, en muchos casos, no hay ningún fármaco y, por tanto, medicamento alternativo para tratar la enfermedad en niños.
2. La mayoría de los principios activos al ser extranjeros, no se encuentran comercializados en España y no existe un fármaco sustituible.
3. Entre los principios activos identificados se observan muy pocas indicaciones para la población pediátrica o incluso son dosis adaptadas de las aprobadas para adultos. Es significativo, que únicamente 3 principios activos (Anfotericina B, Naproxeno sódico y Ribavirina), están incluidos por la EMA entre las necesidades pediátricas para obtener dosis terapéuticas para dicha población. Por lo que el resto de los principios activos no se identifican como tales, y por tanto, se encuentran, al igual que las enfermedades que tratan, desatendidos para la población pediátrica.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud [Sede Web]. Enfermedades tropicales desatendidas: preguntas más frecuentes. 2010. [Internet]. [Consultado 15 Julio 2020] Disponible en: https://www.who.int/topics/tropical_diseases/qa/faq/es/
2. Rodríguez, E. C., Rodríguez, G. T., Mantecón Estrada, D., Martínez, N. H., Pérez, M. T., Almeida, A. M. G., ... & Morales, M. A. ENFERMEDADES TROPICALES DESATENDIDAS. 2017; 27(28): 217-221.
3. Organización Mundial de la Salud [Sede Web]. Unprecedented progress against neglected tropical diseases, WHO reports. 2017. [Internet]. [Consultado 2 Julio 2020] Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/detail/19-04-2017-unprecedented-progress-against-neglected-tropical-diseases-who-reports>

4. Uniting to combat [Sede Web]. Neglected tropical diseases. 2020. [Internet]. [Consultado 10 Julio 2020] Disponible en: <https://unitingtocombatntds.org/news/ten-achievements-of-the-london-declaration-on-neglected-tropical-diseases/>
5. Ferreira L., Andricopulo A. Drugs and vaccines in the 21st century for neglected diseases. 2019; 19 (2):125-127.
6. Drugs for Neglected Diseases initiative [Sede Web]. Innovación y acceso para poblaciones desatendidas. 2018. [Internet]. [Consultado 10 Julio 2020]. Disponible en: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/09/DNDi_innovacion-y-acceso-para-poblaciones-desatendidas.pdf
7. U.S. Food and Drug Administration [Sede Web]. 2010.[Internet]. [Consultado 10 Julio 2020] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018714s012lbl.pdf
8. STROMECTOLTM (ivermectin tablet, USP) 3 mg Product Monograph Canada. Merck Canada Inc. 2018. [Internet]. [Consultado 1 Junio 2020] Disponible en: http://www.merck.ca/static/pdf/STROMECTOL-PM_E.pdf
9. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. [Internet]. [Consultado 20 Abril 2020] Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ivermectina>.
10. Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral research, June 2020; 178.
11. Application for Inclusion of miltefosine On WHO Model List of Essential Medicines Submitted to the EML Secretariat for consideration November, 2010. [Internet]. [Consultado 20 Abril 2020] Disponible en: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Miltefosine_application.pdf
12. Ministerio de Sanidad y Política Social [Sede Web]. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario [internet]. [Consultado 16 julio 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
13. di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. J Pediatr. 1997;131(2):271–277.

14. European Medicines Agency. Needs for paediatric medicines. ANTIINFECTIOUS THERAPY WITH FOCUS ON ANTIMYCOTICS, ANTIVIRALS (EXCEPT HIV). EMEA/435350/2006. October 2006.
15. Bahia Barretto de Oliveira, Martins Diniz. Leprosy among children under 15 years of age: literature review. An Bras Dermatol. 2016; 91(2): 196-203.
16. European Medicines Agency. EMA. Dengvaxia (vacuna tetravalente contra el dengue [viva, atenuada]). 2018. [Internet] [Consultado 30 Abril 2020] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dengvaxia-epar-medicine-overview_es.pdf
17. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. [Internet]. 2015. [Consultado 18 abril 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>
18. Bailey, Abby M. PharmD, BCPS; Holder, Martina C. PharmD, BCPS; Baker, Stephanie N. PharmD, BCPS; Weant, Kyle A. PharmD, BCPS Rabies Prophylaxis in the Emergency Department, Advanced Emergency Nursing Journal. June 2013; 35(2): 110-119.
19. Safoni Pasteur Inc. IMOGAM RABIES-HT- human rabies virus immune globulin injection, solution. Enero 2020.
20. U.S. Food and Drug Administration [Sede Web]. FDA approves first U.S. treatment for Chagas disease. 2017. [Internet] [Consultado 30 abril 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-us-treatment-chagas-disease>
21. Drugs for Neglected Diseases initiative [Sede Web]. Paediatric benznidazole to treat Chagas disease. 2011. [Internet] [Consultado 5 mayo 2020] Disponible en: <https://www.dndi.org/achievements/paediatric-benznidazole/>
22. Moxifloxacin. Tuberculosis. 2008; 88(2): 127-131.
23. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de medicina. [Sede Web].Encefalitis por garrapatas. 2015. [Internet] [Consultado 16 abril 2020]. Disponible en: <http://clinicadelviajero.com.mx/2015/04/17/enfermedad-neurologica-por-garrapatas/>
24. European Medicines Agency. Needs for paediatric medicines. PAIN. EMEA/CHMP/189220/2005. June 2005.
25. Comité asesor de vacunas. Asociación Española de pediatría [Sede Web]. ENCEFALITIS CENTROEUROPEA. 2018. [Internet] [Consultado 30 abril 2020] Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-22>

26. de la Calle-Prieto, F., Martín-Quirós, A., Trigo, E., Mora-Rillo, M., Arsuaga, M., Díaz-Menéndez, M., & Arribas, J. R. Manejo terapéutico de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018; 36(8); 517-522.