



CIRCULAR N°: 89/12

ASUNTO: Punto Farmacológico n° 63
"Enfermedades raras y medicamentos
huérfanos".

DESTINATARIO: Presidentes Colegios Oficiales de
Farmacéuticos.

Adjunto se remite el Punto Farmacológico n° 63 "Enfermedades raras y medicamentos huérfanos", señalando que puede ser utilizado, si se estima oportuno, como base para posibles acciones sobre enfermedades raras.

Madrid, 10 de febrero de 2012
LA SECRETARIA

[Handwritten Signature]

eh/04



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 63

**Enfermedades raras y
medicamentos huérfanos**

ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

El próximo día 29 de febrero se celebra el **Día Internacional de las Enfermedades Raras**, un evento de carácter anual coordinado por la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Enfermedades Raras (EURORDIS), en el que cientos de organizaciones de pacientes de más de 40 países de todo el mundo participarán conjuntamente organizando actividades de sensibilización en torno al lema “Unidos por las Enfermedades Raras seremos más fuertes”.

En la Unión Europea se define como **enfermedad rara** aquella que tiene una prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes (1:2.000), mientras que en Estados Unidos se define como aquella que afecta a menos de 200.000 personas en ese país (lo que supone una prevalencia de 1:1.200, aproximadamente), y en Japón es de 4 por 10.000 (1:2.500). Con estos parámetros, el número máximo de pacientes de una enfermedad concreta para que pueda ser considerada rara sería de 253.000 en el conjunto de la Unión Europea - 27 países - y de aproximadamente 23.600 en España¹.

No obstante, una enfermedad rara no solo se define en función de su baja prevalencia sino también por su relevancia clínica. En este sentido, debe tratarse de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una discapacidad crónica o grave, o pueda implicar una merma notable de la calidad de vida del paciente.

La **Organización Mundial de la Salud** (OMS) reconoce la existencia de entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras, que afectan globalmente al 6-8% de la población, de las cuales más del 80% son de origen genético. Más del 50% de estas enfermedades se manifiestan durante la vida adulta, aunque aparecen también en el 3-4% de todos los niños nacidos vivos. A este respecto, cabe decir que cada semana se describen 5 nuevas enfermedades raras en la literatura científica. Es conveniente tener en cuenta que algunas enfermedades pueden ser raras en un área geográfica determinada o en una población concreta pero no en otras, como consecuencia de factores genéticos, condiciones ambientales, difusión de agentes patógenos, estilo de vida, etc. Aunque frecuentemente se asocia la idea de enfermedad rara con el de infancia (debido al origen mayoritariamente genético de las enfermedades raras), en realidad más de la mitad de los casos comienzan a manifestarse durante la vida adulta, afectando a un 3-4% de todos los recién nacidos. Desgraciadamente, solo se dispone de conocimiento científico detallado sobre menos de 1.000 enfermedades raras.

¹ Para una población de 47,2 millones a 1 de enero de 2011, según el Padrón Municipal.

Medicamentos huérfanos

Un **medicamento huérfano** es aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado.

En la Unión Europea se ha afrontado el problema desde la perspectiva comunitaria para aunar esfuerzos en la recogida de información epidemiológica y científica, puesto que al haber pocos pacientes y muy diseminados por la Comunidad su control se hace más difícil si se hace por cada Estado miembro por separado. A finales de 1999 aprobó un Reglamento donde los definió legalmente, entrando en vigor en 2000. Implica un registro centralizado obligatorio para todos los países de la Unión, a través de la **Agencia Europea de Medicamentos** (EMA), aunque no todos los medicamentos autorizados en la EMA están efectivamente comercializados en cada uno de los Estados Miembros de la Unión Europea. En Estados Unidos, la iniciativa legal fue anterior, con la Orphan Drug Act, de 1983.

Como criterios generales, la regulación europea de los medicamentos huérfanos emplea el registro centralizado obligatorio y la aplicación de incentivos para la industria farmacéutica, basados en la exclusividad del mercado para un medicamento huérfano, durante 10 años del tratamiento para esa enfermedad rara, de tal manera que solo se aprobará otro medicamento huérfano para la misma indicación si aporta un beneficio considerable. También se establecen exenciones y reducciones de tasas de asesoramiento, registro e inspección por la EMA.

El séptimo programa marco para la investigación y el desarrollo tecnológico 2007-2013 de la Unión Europea² (FP7, Seventh Framework Programme for Research and Technological Development) incluye importantes aportaciones económicas para la investigación en enfermedades raras. En Estados Unidos, la exclusividad de mercado a un medicamento huérfano se está aplicando desde 1983, tras la aprobación de la Orphan Drug Act.

En la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) existe un **Comité de Medicamentos Huérfanos** (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products)³, que es responsable de revisar las aplicaciones para personas o compañías que solicitan la **designación** de medicamento huérfano para aquellos productos que pretenden desarrollar para el diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades raras. También es responsable de asesorar a la Comisión Europea sobre el establecimiento y desarrollo de una política europea sobre medicamentos huérfanos, y asistir a la Comisión en el diseño de guías y comunicaciones internacionales sobre la materia.

Es importante tener en cuenta que la **designación** de un medicamento como huérfano es solo un paso preliminar y **no garantiza su uso en la condición designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y**

² http://ec.europa.eu/research/fp7/index_en.cfm

³

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e30&jsenabled=true

calidad necesarios para la concesión de la **autorización de comercialización**. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo serán evaluados tras presentar la correspondiente solicitud de autorización de comercialización. Una vez autorizada la comercialización, cada Estado de la Unión Europea establece las condiciones administrativas y económicas de dispensación farmacéutica en su ámbito territorial. Desde noviembre de 2007 es posible utilizar un **procedimiento administrativo común** para la EMA europea y la FDA (Food & Drug Administration) estadounidense, para solicitar la designación de un medicamento huérfano.

Desde la puesta en marcha del COMP, en el año 2000, se han recibido 1.400 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos, siendo evaluadas 1.324 y recibiendo una opinión favorable casi tres de cada cuatro (73%). En definitiva, la Comisión ha designado un total de 934 medicamentos como huérfanos ([tabla 1](#)), a partir de los cuales se han autorizado oficialmente 63 medicamentos huérfanos hasta el momento ([Tabla 2](#)).

Tabla 1. Designación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea

Año	Solicitudes remitidas	Solicitudes evaluadas por el COMP	Opiniones Positivas	Solicitudes Retiradas	Opiniones Negativas Finales	Designaciones efectuadas por la Comisión
2011	166	158	111 (70%)	45 (29%)	2 (1%)	107
2010	174	176	123 (70%)	51 (29%)	2 ² (1%)	128
2009	164	137	113 (82%)	23 (17%)	1 (1%)	106
2008	119	118	86 (73%)	31 (26%)	1 (1%)	73
2007	125	117	97 (83%)	19 (16%)	1 (1%)	98
2006	104	103	81 (79%)	20 (19%)	2 (2%)	80
2005	118	118	88 (75%)	30 (25%)	0 (0%)	88
2004	108	101	75 (74%)	22 (22%)	4 (4%)	72
2003	87	96	54 (56%)	41 (43%)	1 (1%)	55
2002	80	76	43 (57%)	30 (39%)	3 (4%)	49
2001	83	92	64 (70%)	27 (29%)	1 (1%)	64
2000	72	32	26 (81%)	6 (19%)	0 (0%)	14
Total	1400	1324	961 (73%)	345 (26%)	18 (1%)	934

La designación como medicamento huérfano solo podrá hacerse “si el Patrocinador puede establecer que no existe un método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la condición en cuestión que haya sido autorizado en la Unión Europea o, si tal método existe, que el nuevo medicamento supondrá un beneficio significativo para aquellos

afectados por tal condición”, según se especifica en el artículo 3 de la Regulación 141/2000. El concepto de **beneficio significativo** es definido como “una ventaja clínicamente relevante o una contribución importante para el cuidado del paciente” en la Regulación 847/2000, para los cual habrá de realizarse una justificación basada en principios farmacológicos bien establecidos y datos preclínicos rigurosos o datos clínicos, aunque sean preliminares o de casuística muy reducida.

El concepto de beneficio significativo está estrechamente relacionado con el de **plausibilidad médica**: solidez científica de los argumentos y de los datos preliminares que permiten extrapolar el potencial beneficio terapéutico con un margen razonable de seguridad.

Tabla 2. Medicamentos huérfanos autorizados en la Unión Europea
(Información detallada en [Bot PLUS WEB](#))⁴

Composición	Nombre comercial	Indicación autorizada	Autorización UE	Comercializado en España
Amifampridina	Firdapse	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	2009	No
5-Aminolevulínico, ácido	Gliolan	Diagnóstico de glioma	2007	Sí
Agalsidasa alfa	Fabrazyme	Enfermedad de Fabry	2001	Sí
Agalsidasa beta	Replagal	Enfermedad de Fabry	2001	Sí
Alglucosidasa alfa	Myozime	Enfermedad de Pompe	2006	Sí
Ambrisentan	Volibris	Hipertensión pulmonar	2008	Sí
Anagrelida	Xagrid	Trombocitemia esencial	2004	Sí
Azacitidina	Vidaza	Síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda y leucemia mielomonocítica	2008	Sí
Aztreonam	Cayston	infección pulmonar crónica causada por P.aeruginosa en fibrosis quística	2009	Sí
Betaína	Cystadane	Homocistinuria	2007	Sí
Bosentan	Tracleer	Hipertensión pulmonar	2002	Sí
Busulfán	Busilvex	Tratamiento acondicionador previo a trasplante	2003	Sí

⁴ <https://botplusweb.portalfarma.com/>

		de células progenitoras hematopoyéticas.		
Cafeína	Peyona	Apnea recién nacidos	2009	Sí
Carglúmico, ácido	Carbaglu	Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)	2003	Sí
Cladribina	Litak	Linfoma no-Hodgkin	2004	Sí
Clofarabina	Evoltra	Leucemia linfoblástica aguda	2006	Sí
Dasatinib	Sprycel	Leucemia mieloide crónica	2006	Sí
Deferasirox	Exjade	Sobrecarga crónica de hierro	2006	Sí
Desrazoxano	Savene	Extravasación de antraciclina	2006	Sí
Eculizumab	Soliris	Hemoglobinuria paroxística nocturna	2007	Sí
Eltrombopag	Revolade	Púrpura trombocitopénica inmune	2010	Sí
Estiripentol	Diacomit	Epilepsia mioclónica	2007	No
Everolimús	Votubia	Astrocitoma	2011	No
Galsulfasa	Naglazyme	Mucopolisacaridosis tipo 4	2006	Sí
Hidrocortisona	Plenadren	Insuficiencia adrenal	2011	No
Hidroxicarbamida	Siklos	Drepanocitosis (anemia falciforme)	2007	Sí
Histamina	Ceplene	Leucemia mieloide aguda	2008	No
Ibuprofeno	Pedea	Ductus arterioso patente	2004	Sí
Icatibant	Firazyr	Angioedema	2008	Sí
Idursulfasa	Elaprased	Mucopolisacaridosis tipo 2	2007	Sí
Iloprost	Ventavis	Hipertensión pulmonar	2003	
Imatinib	Glivec	Leucemia mieloide crónica	2001	Sí
Laronidasa	Aldurazyme	Mucopolisacaridosis tipo 1	2003	Sí
Lenalidomida	Revlimid	Mieloma múltiple	2007	Sí
Levodopa/Carbidopa	Duodopa	Enfermedad de Parkinson	2005	Sí

Mecasermina	Increlex	Retraso del crecimiento en pacientes con déficit primario del factor de crecimiento insulínico tipo 1	2007	Sí
Mifamurtida	Mepact	Osteosarcoma	2009	Sí
Miglustat	Zavesca	Enfermedad de Gaucher tipo 1	2007	Sí
Mitotano	Lysodren	Carcinoma adrenocortical	2004	Sí
Nelarabina	Atriance	Leucemia linfoblástica aguda	2007	Sí
Nilotinib	Tasigna	GIST	2007	Sí
Nitisinona	Orfadin	Tirosinemia tipo 1	2005	Sí
Ofatumumab	Arzerra	Leucemia linfocítica crónica	2010	No
Pegvisomant	Somavert	Acromegalia	2002	Sí
Pirfenidona	Esbriet	Fibrosis pulmonar idiopática	2011	No
Pleraxifor	Mozobil	Trasplante de células madre hematopoyéticas	2009	Sí
Porfímero sódico	PhotoBarr	Esófago de Barrett	2004	No
Rilonacept	Rilonacept Regeneron	Síndromes periódicos asociados a criopirinas	2009	No
Romiplostim	Nplate	Púrpura trombocitopénica idiopática	2009	Sí
Rufnamida	Inovelon	Síndrome de Lennox-Gastaut	2007	Sí
Sapropterina	Kuvan	Hiperfenilalaninemia	2008	Sí
Sildenafil	Revatio	Hipertensión pulmonar	2005	Sí
Sorafenib	Nexavar	Carcinoma hepatocelular	2006	Sí
Tafamidis	Vyndaqel	Amiloidosis	2011	No
Taldeomida	Thalidomide Celgene	Mieloma múltiple	2008	No
Temserolimús	Torisel	Carcinoma de células renales	2007	Sí
Tiotepa	Tepadina	Acondicionamiento de trasplantes	2010	Sí
Tobramicina	Tobi Podhaler	Infecciones respiratorias	2011	No

		crónicas en fibrosis quística		
Trabectedina	Yondelis	Sarcoma de tejidos blandos	2007	Sí
Trióxido de arsénico	Trisenox	Leucemia promielocítica aguda	2002	Sí
Velaglucerasa	Vpriv	Enfermedad de Gaucher	2010	Sí
Ziconotida	Prialt	Dolor crónico (anestesia intraespinal)	2005	Sí
Zinc, acetato	Wilzin	Enfermedad de Wilson	2004	Sí

Descripción de los medicamentos huérfanos

Terapias de restauración enzimática

Agalsidasa alfa (Replagal®) y **agalsidasa beta** (Fabrazyme®) están indicadas como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de **enfermedad de Fabry**, debida a una deficiencia de alfa-galactosidasa A. Ese enzima es una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los glucoesfingolípidos – especialmente de la globotriaosilceramida (GL-3) – a ceramida dihexosa y galactosa terminal. La actividad reducida o inexistente de la alfa-galactosidasa provoca la acumulación de GL-3 en muchos tipos celulares, incluyendo las células endoteliales y parenquimatosas.

El tratamiento sustitutivo restaura la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para hidrolizar el sustrato acumulado. Después de la perfusión intravenosa, la agalsidasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por los lisosomas de las células endoteliales y parenquimatosas, probablemente a través de receptores de manosa-6 fosfato, manosa y asialoglicoproteínas. Aunque el tratamiento no es curativo, la restauración enzimática parece permitir una paulatina reducción o incluso desaparición de los depósitos patológicos de esfingolípidos, con una mejora significativa de la sintomatología y estabilización de diversas funciones orgánicas.

Idursulfasa (Elaprase®) es una forma recombinante de la iduronato-2-sulfatasa y está indicada para el tratamiento a largo de plazo de pacientes con **síndrome de Hunter** (Mucopolisacaridosis II, MPS II), una enfermedad vinculada al cromosoma X, causada por niveles insuficientes de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa. Este enzima cataboliza los glicosaminoglicanos (GAG) dermatan sulfato y heparan sulfato por escisión de los grupos sulfatos ligados a los oligosacáridos. Debido a la falta o a la deficiencia de iduronato-2-sulfatasa, los glicosaminoglicanos se acumulan progresivamente en las células, lo que da lugar a almacenamiento celular, organomegalia, destrucción de tejidos y disfunción de sistemas orgánicos.

Laronidasa (Aldurazyme®) es una glucoproteína indicada como terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de

mucopolisacaridosis de tipo 1 (MPS I) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

La MPS I es una enfermedad heterogénea y multisistémica caracterizada por deficiencia de alfa-l-iduronidasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los residuos alfa-l-idurónicos terminales del dermatán sulfato y heparán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de esta enzima produce acumulación de glucosaminoglucanos, dermatán sulfato y heparán sulfato en muchos tipos de células y tejidos. Esta situación puede llegar a producir hepatomegalia, rigidez de las articulaciones, enfermedad pulmonar restrictiva, obstrucción de las vías respiratorias superiores, enfermedad ocular y manifestaciones neurológicas.

La terapia de reemplazo pretende reestablecer un nivel suficiente de actividad enzimática para hidrolizar el sustrato acumulado y evitar su acumulación. Después de la perfusión iv, la laronidasa se elimina rápidamente de la circulación y es absorbida por las células en los lisosomas, lo más probablemente a través de los receptores manosa-6-fosfato.

Alglucosidasa alfa (Myozyme®) es la forma recombinante de la alfa-glucosidasa humana y está indicada como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de **enfermedad de Pompe**, debida precisamente a un déficit de alfa-glucosidasa ácida. Esta metabolopatía, en especial en su forma de inicio precoz, prácticamente condena a muerte a la mayor parte de los niños que la padecen o, en su defecto, a graves deterioros e insuficiencias orgánicas que limitan extremadamente el desarrollo del niño. El fármaco es capaz de prevenir el depósito del glucógeno en el músculo esquelético y cardíaco de los pacientes con enfermedad de Pompe, debido a un déficit de la propia enzima alfa-glucosidasa, previniendo por lo tanto la hipertrofia cardíaca, la debilidad muscular y las alteraciones respiratorias propias de esta enfermedad.

Galsulfasa (Naglazyme®) es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa, es una enzima encargada de hidrolizar la porción sulfato del glucosaminoglucano. Su deficiencia genética produce la acumulación de mucopolisacáridos en diferentes células y tejidos del organismo, enfermedad que se conoce como mucopolisacaridosis VI (MPS VI) o **síndrome de Maroteaux-Lamy**, y que cursa con problemas de movilidad, dolor y rigidez articulares, obstrucción respiratoria superior, falta de destreza manual y agudeza visual. Tras la perfusión intravenosa, galsulfasa se elimina rápidamente de la circulación y es captada por las células hacia los lisosomas, probablemente, por los receptores manosa-6 fosfato. Los estudios clínicos realizados frente a placebo demostraron una mejoría en la movilidad de estos pacientes, y una reducción en la excreción de glucosaminoglucanos.

Otras terapias para metabolopatías raras

Muchas enzimopatías no son susceptibles, por el momento, de ser tratadas mediante la administración exógena del correspondiente enzima, bien por no haberse desarrollado el adecuado proceso de producción, bien por que tal administración no ha mostrado eficacia clínica significativa. En este tipo de situaciones, se recurre a productos destinados a limitar los daños producidos por la acumulación de metabolitos o catabolitos tóxicos, bien a través de mecanismos no enzimáticos, bien bloqueando enzimas implicados en las rutas bioquímicas correspondientes.

Miglustat (Zavesca®) está indicado en el tratamiento oral de la **enfermedad de Gaucher tipo 1** leve o moderada, únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo. Es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa (glucosiltransferasa), que actúa impidiendo la síntesis de glucocerebrósidos, primer paso en la síntesis de un amplio conjunto de glucoesfingolípidos, y por tanto su acumulación lisosomal. Con ello, se limita la progresión de la enfermedad de Gaucher, en su forma más leve.

Biológicamente, los glucoesfingolípidos participan en los procesos de crecimiento y diferenciación celular, organización de la membrana celular y señalización bioquímica. Además de ser un elemento estructural esencial para la síntesis de esfingolípidos (glucoesfingolípidos y esfingomielinas), es también una potente molécula de señalización. Por su parte, la glucosilceramida parece tener un importante papel en el mantenimiento del crecimiento de los axones neuronales. Por otro lado, el miglustat también es capaz de inhibir en mayor o menor grado los enzimas glucosidasa I y II, implicadas en los procesos de plegamiento y funcionamiento de las proteínas. Además, también inhibe a sucrasa y maltasa (dos disacaridasas), lo que posiblemente se relaciona con algunos de los efectos adversos digestivos observados con miglustat, especialmente la diarrea osmótica.

El **ácido carglúmico** (Carbaglu®), está indicado en pacientes con **hiperamonemia** debida a deficiencia N-acetilglutamato sintasa. Se trata de un análogo estructural del ácido N-acetil-L-glutámico, el activador imprescindible del enzima N-acetil-L-glutamato sintasa (NAGS), primero del ciclo de la urea.

El ácido carglúmico activa este enzima a nivel hepático, normalizando los niveles plasmáticos de amoniaco en los pacientes afectados, habitualmente en 24 horas. Si el tratamiento se administra con anterioridad al desarrollo de lesiones neurológicas irreversibles, puede facilitar en los pacientes un crecimiento físico y un desarrollo psicomotriz normales.

El **acetato de zinc** (Wilzin®) fue autorizado para el tratamiento de la **enfermedad de Wilson** (degeneración hepatolenticular), una metabolopatía hereditaria, con carácter autosómico recesivo, que afecta a la excreción hepática del cobre en la bilis. La acumulación de cobre en el hígado produce una lesión hepatocelular y, a la larga, cirrosis. Cuando se excede la capacidad del hígado para almacenar el cobre, éste se libera a la sangre y se absorbe en localizaciones extrahepáticas, como el cerebro, dando lugar a trastornos motores y manifestaciones psiquiátricas. Los pacientes pueden presentar síntomas clínicos predominantemente hepáticos, neurológicos o psiquiátricos.

El zinc actúa bloqueando la absorción intestinal del cobre de la dieta y la reabsorción del cobre secretado de forma endógena. Asimismo, induce la producción de metalotioneína en los enterocitos, una proteína que fija el cobre y por lo tanto evita su transferencia a la circulación sanguínea. El cobre fijado se elimina entonces en las heces tras la descamación de las células intestinales.

Nitisinona (Orfadin®), está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de **tirosinemia hereditaria tipo I** (TH-1), en combinación con dieta

restrictiva de tirosina y fenilalanina. Una peculiar indicación para un no menos peculiar producto, un antiguo herbicida reciclado a medicamento por causa de su específico perfil tóxico. Nitisinona es un inhibidor competitivo de la 4-hidroxilfenilpiruvato dioxigenasa, un enzima anterior a la fumarilacetoacetato hidrolasa en la ruta catabólica de la tirosina. El defecto bioquímico en la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (TH-1) consiste en un déficit de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima final de la ruta catabólica de la tirosina. Mediante la inhibición del catabolismo normal de la tirosina en pacientes con TH-1, la nitisinona impide la acumulación de los productos intermedios tóxicos maleilacetoacetato y fumarilacetoacetato.

En pacientes con TH-1, estos productos intermedios se convierten en los metabolitos tóxicos succinilacetona y succinilacetoacetato. La succinilacetona inhibe la ruta de la síntesis de la porfirina y conduce a la acumulación del 5-aminolevulinato. El tratamiento con nitisinona normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la PBG sintasa eritrocítica y 5-ALA en orina son normales, se reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de tirosina y aumenta la excreción urinaria de ácidos fenólicos.

Betaína (Cystadane®) es un agente donante de grupos metilos en el proceso bioquímico de síntesis de metionina a partir de la homocisteína. Ha sido autorizada para el tratamiento de la **homocistinuria**, implicando deficiencias o defectos de cistationina beta-sintasa (CBS), 5,10-metileno tetrahidrofolato redactasa (MTHFR) o del cofactor metabólico de cobalaminas (cbl). El medicamento debe ser empleado conjuntamente con suplementps de piridoxina (vitamina B₆), cobalaminas (B₁₂), ácido fólico y una dieta específica.

Finalmente, **sapropterina** (Kuvan®), ha sido autorizada para reducir los niveles de fenilalanina en pacientes **fenilcetonuria** que responde a tetrahidrobiopterina, en asociación a una dieta con restricción de fenilalanina. Se trata de una forma sintética de tetrahidrobiopterina, el cofactor del enzima fenilalanina hidroxilasa, responsable de la formación fisiológica de la fenilalanina a partir de tirosina. En pacientes con fenilcetonuria, este enzima está ausente o es deficitario y, por ello, el tratamiento con sapropterina puede activara el enzima residual mejorando con ello el metabolismo oxidativo de la fenilalanina, reduciendo de esta manera los niveles de este aminoácido y evitando su acumulación.

Procesos neoplásicos e inmunológicos raros

Tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos este tipo de indicaciones constituyen el marco principal en el que se mueven los medicamentos huérfanos. La mayoría de los medicamentos designados como huérfanos son, en realidad, principios activos utilizados en diversas indicaciones. Por ello, más que en ningún otro grupo, debemos hablar antes de “indicaciones huérfanas” más que de medicamentos huérfanos.

Un ejemplo paradigmático de esto último es el **imatinib** (Glivec®), cabeza de serie de un nuevo grupo de agentes antitumorales, los inhibidores de tirosina cinasas. Esta diana, de carácter múltiple, está siendo utilizada para el desarrollo de un gran número de nuevos medicamentos, afrontando una amplia diversidad de indicaciones antineoplásicas, en función de las cualidades bioquímicas y fisiopatológicas de las diversas tirosina cinasas identificadas en el organismo. Imatinib en es un inhibidor potente y selectivo de las tisorina

cinastas codificadas por el gen *abl*, incluyendo también las derivadas del *bcr/abl* (presente en el cromosoma Filadelfia). La principal consecuencia de ello es la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células Ph1-positivas. Imatinib es también un potente inhibidor del receptor tirosina cinasa para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) y del factor de células troncales (FCT).

Actualmente, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con **leucemia mieloide crónica** y cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) (*bcr-abl*), tanto aquellos de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea, como aquellos en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón alfa, en fase acelerada o en crisis blástica. También está indicado en el tratamiento de adultos con **leucemia linfoblástica aguda** cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia. También está indicado en monoterapia para estos pacientes LLA Ph+ refractarios o con recaídas.

Asimismo se emplea en el tratamiento de pacientes adultos con **síndromes mielodisplásicos** o mieloproliferativos asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), en el tratamiento de pacientes adultos con **síndrome hipereosinofílico** (SHE) avanzado y/o **leucemia eosinofílica crónica** (LEC) con reordenación de FIP1L1-FCDP-R alfa, en el tratamiento de pacientes adultos con **tumores del estroma gastrointestinal (GIST)** malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivos y en el de pacientes adultos con **dermatofibrosarcoma protuberans** (DFSP) no resecable, y de pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía.

Dasatinib (Sprycel®) está indicado para el tratamiento de adultos con **leucemia mieloide crónica** (LMC), en pacientes con intolerancia o resistencia a otros tratamientos, entre ellos imatinib. También está indicado en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). El dasatinib actúa principalmente bloqueando la cinasa “*bcr-abl*”.

Sorafenib (Nexavar®) está indicado en el **carcinoma de células renales** avanzado en el que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleucina-2 o su uso es inadecuado. Sorafenib bloquea las Raf cinastas que median proliferación, diferenciación y transformación de las células tumorales. Además, inhibe la angiogénesis, ya que bloquea la activación de receptores tirosina cinasa implicados en neovascularización y progresión tumoral incluyendo VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, Flt3, c-KIT, y p38-alpha.

Nilotinib (Tasigna®) es un agente antitumoral autorizado, como medicamento huérfano, para el tratamiento de la **leucemia mieloide crónica** cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. Por el momento no se dispone de datos sobre su potencial papel terapéutico durante las crisis blásticas. Forma parte del grupo de los inhibidores de la tirosina cinasa, actuando en concentraciones alcanzadas con las dosis terapéuticas sobre dichos enzimas, que están acoplados a multitud de receptores celulares y entre ellos, específicamente los receptores de tipo tirosina cinasa (RTK) los de la proteína oncogénica BCR/ABL. Ésta es el resultado de la fusión de los genes BCR del cromosoma 22 y el ABL del cromosoma 9,

dando lugar al cromosoma Filadelfia (Ph+). La expresión del gen BCR/ABL es una proteína tirosín cinasa anormal que desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la alteración funcional de las células hemopoyéticas normales, al inhibir la apoptosis y, por lo tanto, facilitar la expansión del clon leucémico.

Nilotinib es un potente inhibidor de BCR-ABL, entre 10 y 30 veces más que el imatinib, y ha mostrado actividad *in vitro* frente a numerosos los mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib conocidos, pero no frente al T315I. Esta última mutación está presente en el 15-20% de los pacientes resistentes al tratamiento con imatinib. Nilotinib inhibe la actividad de BCR-ABL bloqueando el proceso de fosforilación.

Everolimús (Votubia®) está autorizado para el tratamiento del **astrocitoma subependimario de células gigantes** (SEGA) en pacientes con esclerosis tuberosa. La esclerosis tuberosa es una enfermedad genética que provoca el crecimiento de tumores benignos (no cancerosos) en diferentes órganos del cuerpo, incluido el cerebro. El fármaco está indicado en adultos y niños de tres o más años de edad con tumores cerebrales que no pueden extirparse quirúrgicamente.

Es un antineoplásico que actúa bloqueando la «diana de la rapamicina en los mamíferos» (mTOR), cuya actividad aumenta por encima de lo normal en las células tumorales de los pacientes con SEGA. En el organismo, el everolimús se une primero a una proteína (FKBP-12) que se encuentra en el interior de las células para formar un complejo, el cual bloquea a la enzima mTOR. Como mTOR interviene en el control de la división celular y el crecimiento de los vasos sanguíneos, impidiendo la división de las células tumorales y reduciendo el aporte sanguíneo al tumor.

Mitotano (Lysodren®) es un derivado de un conocido insecticida. Como medicamento huérfano ha sido autorizado para el tratamiento sintomático del **carcinoma corticosuprarrenal** avanzado inextirpable, metastático o de recaída. Es una sustancia con actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal, aunque puede causar la inhibición suprarrenal, aparentemente sin destrucción celular. El mecanismo bioquímico de su actividad es desconocido, aunque parece modificar el metabolismo periférico de los esteroides además de suprimir directamente la corteza suprarrenal. La administración de mitotano altera el metabolismo extra- suprarrenal del cortisol en humanos, lo que conlleva una reducción de los 17-hidroxi-corticoesteroides, incluso sin que disminuyan los niveles de corticoesteroides en plasma.

Otro antineoplásico peculiar tanto por su composición química como por su mecanismo de acción es el **trióxido de arsénico** (Trisenox®), indicado para la inducción de la remisión y consolidación en los pacientes adultos con **leucemia promielocítica aguda** (APL) recidivante/refractaria, caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) y/o por la presencia del gen receptor alfa del ácido retinoico/leucemia promielocítica (PML/RAR-alfa). El tratamiento previo deberá haber incluido un retinoide y quimioterapia.

Su mecanismo de acción no es conocido de forma completa, aunque básicamente parece actuar promoviendo cambios morfológicos y fragmentación del ADN, así como

degradación de la proteína de fusión PML/RARa, en las células promielocíticas anómalas, posiblemente a través de una activación de los mecanismos de apoptosis celular. El mecanismo apoptótico parece producirse a través de una regulación de la baja de la proteína Bcl-2 y modulación de la PML/RARa específicas de las células leucémicas promielocíticas.

Cladribina (Litak®) es un fármaco citostático que actúa como antimetabolito análogo de la purina, autorizado para el tratamiento de la **leucemia de células pilosas**. Es un fármaco rápidamente asimilado y activado por las células, sobre todo por los linfocitos y otras células hematopoiéticas. Bloquea la síntesis de novo de ADN, y también los mecanismos reparadores del ADN. Asimismo bloquea la ribonucleótido reductasa, importante para la síntesis de ADN nuevo. La muerte celular se produce por agotamiento de energía y apoptosis.

Clofarabina (Evoltra®) está indicada en el tratamiento de la **leucemia linfoblástica aguda** en pacientes pediátricos. El medicamento se utiliza cuando la enfermedad no ha respondido o recidiva tras haber recibido un mínimo de dos tratamientos con fármacos y no hay ningún otro tratamiento que pueda funcionar. La actividad antitumoral se debe a 3 mecanismos: Inhibición de la ADN polimerasa α , que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis / reparación del ADN. También inhibe la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato (dNTP). Por último, facilita la ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.

Nelarabina (Atriance®) es un agente antineoplásico, nucleósido antimetabolito análogo de la guanosina, que inhibe la síntesis y regeneración de ADN e induce la apoptosis en células susceptibles, impidiendo con ello la multiplicación de series celulares con elevada tasa de proliferación, como es el caso de los clones linfoides tumorales. Ha sido autorizado, como medicamento huérfano, en el tratamiento de pacientes con **leucemia linfoblástica aguda de células T y linfoma linfoblástico de células T** que no hayan respondido a que hayan recaído tras el tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia.

La nelarabina es un profármaco del ara-G, el cual, tras un proceso de fosforilación se transforma en Ara-GTP, que se acumula selectivamente y durante más tiempo en los linfocitos T que en otros tipos de linfocitos, dando lugar a la inhibición de la síntesis de ADN, como consecuencia de la inhibición de diversos tipos de ADN polimerasa (α , β , δ , ϵ , y γ), requeridos para los procesos de finalización del proceso de elongación de la cadena de ADN en los procesos de síntesis y reparación de ADN.

Temserolimús (Torisel®) es un agente anticanceroso, autorizado para el tratamiento de primera línea de pacientes que presentan **carcinoma de células renales** avanzado y que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos. Actúa uniéndose a la proteína citosólica específica FKPB-12, formando un complejo capaz de inhibir la activación de la Molécula Diana de la Rapamicina en mamíferos (mTOR), una serina/treonina cinasa crítica para muchas funciones como la proliferación y la supervivencia celulares, y la transcripción y síntesis de proteínas, todo lo cual tiene una clara

repercusión sobre la progresión del ciclo celular y, específicamente, produce la detención del ciclo celular en la fase G1, debido a la interrupción selectiva de la traducción de algunas de las proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa.

Igualmente, el bloqueo de la mTOR supone la inhibición de la regulación de los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2 alfa), que facilitan la capacidad tumoral para adaptarse a entornos tisulares hipóxicos y la angiogénesis, a través del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Temserolimús está farmacológicamente relacionado con otros inhibidores de la mTOR (tacrolimús, everolimús, pimecrolimús, sirolimús, etc.), aunque no comparte indicaciones terapéuticas, ya que estas últimas están indicadas fundamentalmente como inmunomoduladores, en terapias de prevención de rechazo de órganos trasplantados y en cuadros de dermatitis atópica.

Trabectedina (Yondelis®) es un agente antineoplásico desarrollado inicialmente en España, que ha sido autorizado para el tratamiento de **sarcomas de tejidos blandos** en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. La incidencia anual de los sarcomas de tejidos blandos es de 2 casos por cada 100.000 habitantes y representan el 0,8-1% de las neoplasias malignas, aunque en los jóvenes de menos de 15 años esta tasa asciende al 5,5 %. La condición de extremadamente infrecuente de la condición ha llevado a calificar al medicamento como huérfano en esta indicación.

Trabectedina es un producto de origen natural obtenido originalmente a partir de un tunicado o ascidia marina, la Ecteinascidia turbinata. No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros agentes antineoplásicos. Actúa uniéndose selectivamente a la guanina de la cadena de ADN, provocando la deformación de la cadena y, con ello, la alteración de sus procesos de transcripción y reparación del ADN. Las consecuencias fundamentales de la acción de la trabectedina sobre el ADN consisten en un retardo en la entrada en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular y detención en la interfase G2/M, provocando la apoptosis celular.

La **mifamurtida** (Mepact®) es un agente inmunoestimulante, autorizado para el tratamiento, en combinación con quimioterapia, del **osteosarcoma** de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se trata de un derivado sintético del muramil dipéptido (MDP), un inmunoestimulante natural presente en la pared celular de las especies de Mycobacterium. Administrada dentro de liposomas, éstos son captados por macrófagos y monocitos, en cuyo interior la mifamurtida es liberada tras la degradación del liposoma, desarrollando efectos inmunoestimulantes similares al MDP natural al actuar como un ligando específico del NOD2, una proteína que induce la activación del Factor de Transcripción Kappa B (NF-kappa B), implicado en la respuesta inmune y en los procesos inflamatorios celulares. La activación de los monocitos y macrófagos en esta línea se relaciona con un incremento de su actividad tumoricida, habiendo demostrado experimentalmente ser susceptibles de destruir diversas células alogénicas y autólogas tumorales, sin ejercer toxicidad aparente sobre las células normales.

Talidomida (Thalidomide Celgene®) se utiliza para tratar el **mieloma múltiple**, en combinación con melfalán y prednisona en pacientes que no han recibido tratamiento para el mieloma múltiple con anterioridad. Se usa en los pacientes de más de 65 años de edad y en aquellos más jóvenes que no pueden tratarse con quimioterapia en dosis altas (tratamientos contra el cáncer). No se conoce el mecanismo de acción de la talidomida en el mieloma múltiple, aunque parece ser complejo, combinando procesos antineoplásicos como inmunomoduladores.

Lenalidomida (Revlimid®) está indicada en el tratamiento, en combinación con dexametasona, de los pacientes con **mieloma múltiple** que hayan recibido al menos un tratamiento previo. El fármaco es un análogo de talidomida y desarrolla su actividad terapéutica a través de la acción combinada de sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras sobre diferentes células. Los efectos biológicos relacionados con la actividad farmacológica de la lenalidomida son la modulación de citocinas (en monocitos), la inducción de la proliferación de linfocitos T, el desarrollo de efectos antiproliferativos directos, así como efectos antiangiogénicos y la inducción de hemoglobina fetal. Se desconoce cuál es el mecanismo molecular de sus acciones, aunque podría inhibir varias fosfatasa cuya acción es crítica en la regulación de la señalización ligando-receptor para diversas moléculas señalizadoras bioquímicas.

Eculizumab (Soliris®) es un anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento de la **hemoglobinuria paroxística nocturna**, una enfermedad rara cuya prevalencia estimada es de 13 casos por millón de habitantes. La alteración fisiopatológica característica de esta enfermedad consiste en un defecto adquirido en el gen GPI-A3, que conduce a la ausencia de la proteína CD59 sobre la superficie de los eritrocitos, siendo el resultado un déficit de grupos GPI (glucosilfosfatidilinositol) en la misma. Los grupos GPI favorecen el anclaje de distintos inhibidores del complemento a la membrana celular. Sin el GPI-A, importantes proteínas no pueden fijarse a la superficie de las células y protegerlas de sustancias destructivas en la sangre. Concretamente, la CD59 actúa fisiológicamente bloqueando la formación del complejo terminal del complemento, denominado también como complejo de ataque de membrana, sobre la superficie de los eritrocitos, evitando así la hemólisis. La proliferación clonal de los eritrocitos con ausencia del gen GPI-A provoca la hemoglobinuria y la presencia de hemoglobina en el plasma debido a la aparición de hemólisis intravascular; todo ello en forma de crisis y por la noche, generalmente durante el sueño.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa inhibiendo selectivamente a la proteína del complemento C5 humano, inhibiendo su escisión en sus dos fracciones C5a y C5b e impidiendo con ello la formación del complejo terminal del complemento o complejo de ataque de membrana (C5b-9), responsable de la formación de canales transmembrana que provocan la lisis del eritrocito en estos pacientes.

Busulfán (Busilvex®), un antiguo agente alquilante ha sido autorizado como medicamento huérfano en adultos y niños como **tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**. Los agentes alquilantes son citotóxicos, especialmente sobre células que se desarrollan rápidamente, como las células cancerosas o progenitoras (células madre). Busulfán se utiliza antes del trasplante para

destruir células anómalas y las células progenitoras. A continuación, se utiliza ciclofosfamida o melfalán para provocar la inmunodepresión, de forma que disminuyan las defensas naturales del cuerpo. Esto ayuda a que las células trasplantadas "prendan"; es decir, las células empiezan a crecer y producir células sanguíneas normales.

Tiotepa (Tepadina®) es un agente antineoplásico e inmunosupresor del grupo de los agentes alquilantes, autorizado como medicamento huérfano, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, con o sin radiación corporal total, como **tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madres hematopoyéticas** (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas, así como cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte con TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

La **azacitidina** (Vidaza®) pertenece al grupo de los antimetabolitos de bases pirimídicas y, concretamente, de la citidina. Fue autorizada como medicamento huérfano para el tratamiento de **síndromes mielodisplásicos** intermedios y de alto riesgo, **leucemia mielomonocítica crónica** (LMMC), con el 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo, y **leucemia mieloide aguda** (LMA), con 20-30% de blastos y displasia multilínea. El mecanismo de acción parece ser múltiple, inhibiendo el proceso de metilación del ADN, y otros efectos inhibitorios sobre ADN y ARN, así como sobre la síntesis de proteínas. La causa última se debe a la sustitución de la base citidina por azacitidina, dando lugar a bases nucleicas con propiedades anómalas, que alteran el comportamiento normal de los ácidos nucleicos.

Los efectos citotóxicos de azacitidina se deben principalmente a la detención del ciclo celular en la fase de síntesis de ADN (fase S).

Ofatumumab (Arzerra®) ha sido autorizado para el tratamiento de la **leucemia linfocítica crónica** (LLC). Se utiliza en pacientes cuya enfermedad no ha respondido al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal diseñado para unirse a una proteína llamada CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos, entre ellos, los linfocitos cancerosos observados en la LLC. Al unirse a la CD20, el ofatumumab estimula al sistema inmunitario del organismo para que ataque a las células cancerosas, lo que ayuda a controlar la enfermedad.

Histamina (Ceplene®) ha sido indicada, en combinación con la interleucina 2, como tratamiento de mantenimiento en los adultos con **leucemia mielógena aguda** (LMA). Se emplea durante la primera "remisión" de los pacientes. La eficacia no se ha demostrado totalmente en los pacientes mayores de 60 años. En el tratamiento de la LMA, se cree que la histamina actúa protegiendo las células del sistema inmunitario para que no resulten dañadas. Esto mejora la eficacia de la interleucina 2, un medicamento que estimula el sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas. Cuando la histamina se administra junto con interleucina 2, ayuda al sistema inmunitario a destruir las células de la leucemia que puedan quedar en el organismo durante los periodos de remisión. Este efecto puede prolongar el tiempo que tarda la LMA en reaparecer.

Plerixafor (Mozobil®) es un **movilizador de células progenitoras hematopoyéticas** empleado, en combinación con un factor estimulante colonias de granulocitos, en el trasplante autólogo en pacientes con linfoma de tipo no Hodgkin o mieloma múltiple. Actúa como un inhibidor del receptor CXCR4 de quimiocinas, impidiendo al unión de su ligando endógeno, el factor 1α derivado de células estromales (SDF- 1α). En la médula, el receptor CXCR4 puede actuar como anclaje de las células hematopoyéticas a la matriz medular. La utilización de plerixafor provoca la movilización de las células progenitoras hematopoyéticas, permitiendo su recogida y posterior reimplante. Ha sido autorizado como medicamento huérfano con este fin.

Rilonacept (Rilonacept Regeneron®) ha sido autorizado para tratar los **síndromes periódicos asociados a la criopirina** (CAPS), un grupo de enfermedades en el que los pacientes tienen un defecto en el gen que produce una proteína denominada criopirina. Esto provoca una inflamación en muchas partes del cuerpo acompañada de síntomas como fiebre, erupción cutánea, dolor articular y cansancio. En algunos casos pueden producirse discapacidades graves como sordera o pérdida de visión.

El fármaco está indicado para el tratamiento de síndromes asociados a la criopirina (CAPS) que presentan síntomas graves, entre los que se incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS) y el síndrome de Muckle-Wells (MWS), en adultos y niños mayores de 12 años.

Patologías raras cardiovasculares

Es otro de los grupos donde más medicamentos huérfanos pueden encontrarse. Entre las enfermedades o condiciones patológicas “raras” cardiovasculares, la hipertensión pulmonar ha sido objeto preferencial de investigación y desarrollo de nuevos fármacos y de reutilización de algunos ya conocidos por otras indicaciones. Concretamente, cuatro de los cinco medicamentos huérfanos del grupo tienen esta indicación.

Bosentán (Tracleer®) es un antagonista de la endotelina-1 y, por tanto, impide la unión de ésta a sus receptores ET_A y ET_B , situados en el endotelio y en el músculo liso vascular, siendo los responsables de la intensa vasoconstricción producida por esta sustancia. En el caso de la **hipertensión pulmonar**, los niveles de endotelina-1 están directamente relacionados con la gravedad de la enfermedad y pueden ayudar a realizar un pronóstico de la enfermedad. En seres humanos, el bosentan es capaz de reducir los síntomas asociados a la hipertensión pulmonar, conduciendo a un aumento significativo en el índice cardiaco asociado a una reducción significativa en la presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha. Estrechamente relacionado con el bosentán está el **sitaxentán** (Thelin®; suspendido en enero de 2011, por riesgo de hepatotoxicidad), tanto por su indicación terapéutica, como por su mecanismo de acción. **Ambrisentan** (Letairis®) es un análogo del bosentán y del sitaxentán.

Un ejemplo de “reutilización” de medicamentos para indicaciones radicalmente diferentes de las inicialmente autorizadas es uno tan conocido como el sildenafil, el tratamiento de referencia en disfunción eréctil. Sin embargo, como medicamento huérfano el **sildenafil** (Revatio®) ha sido autorizado también en hipertensión pulmonar. Como es bien sabido, el sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE₅) específica

de la guanosin monofosfatasa cíclica, que es el enzima responsable de la degradación del GMPc. Además de la presencia de esta enzima en el cuerpo cavernoso del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar. Sildenafil, por tanto, eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar produciendo relajación. En pacientes con hipertensión pulmonar esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en mucho menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

Otro autorizado para hipertensión pulmonar en fase avanzada es el **iloprost** (Ventavis®) un análogo sintético de la prostaciclina. Actúa mediante un mecanismo múltiple, consistente en la inhibición de la agregación, adhesión y liberación plaquetarias, en la dilatación de arteriolas y vénulas, en el aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación provocada por mediadores tales como serotonina o histamina y, finalmente, en la estimulación del potencial fibrinolítico endógeno. La inhalación del medicamento provoca una vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar con una mejoría significativa consiguiente de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardíaco y de la saturación venosa de oxígeno mixta.

Ibuprofeno (Pedeo®), un viejo y conocido AINE, ha sido “reinventado” para el tratamiento del **conducto arterioso persistente** hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, atendiendo a su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa, implicada en la síntesis de prostaglandinas.

El conducto arterioso es un vaso que durante el período fetal comunica la bifurcación de la arteria pulmonar con la aorta descendente. En esta etapa la mayor parte del aporte sanguíneo evita la circulación pulmonar y va hacia la aorta a través del conducto arterioso, el cual se mantiene permeable con bajas tensiones de oxígeno y con suficientes niveles circulantes de prostaglandina E₂ (PGE₂). La persistencia del ductus arterioso permeable es una patología muy frecuente en los niños prematuros, sobre todo si padecen síndrome de distrés respiratorio asociado. Es necesario inducir el cierre del ductus, si no se produce de manera espontánea al nacer, por los problemas que puede conllevar la sobrecarga de sangre hacia las cavidades derechas del corazón, conduciendo en algunos casos a la muerte.

Por último, **icatibant** (Firazyr®) es un medicamento huérfano autorizado para el tratamiento de las crisis de **angioedema hereditario** en adultos. Icantibant actúa bloqueando los receptores de bradicinina – implicada en los procesos inflamatorios agudos – e impidiendo su acción.

La **hidroxicarbamida** (Siklos®) es un agente citotóxico autorizado, como medicamento huérfano, para la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, como el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de dos años, que padecen **anemia drepanocítica** sintomática. Su mecanismo terapéutico en la drepanocitosis es muy complejo y posiblemente implica varios complementarios: incremento de la concentración de hemoglobina fetal, que interfiere con los procesos de polimerización de la hemoglobina drepanocítica (HbS) implicados en la reducción de la flexibilidad de los eritrocitos drepanocíticos y el incremento de su adherencia al endotelio vascular; precursor de óxido nítrico (NO), implicado en el mantenimiento del tono vascular

en los pacientes drepanocíticos, así como un posible efecto inhibidor de la polimerización de la hemoglobina drepanocítica (HbS), inhibición de la agregación plaquetaria; reducción del recuento de leucocitos neutrófilos, debido a su tendencia a adherirse al endotelio vascular, incrementando las dificultades para el flujos de los eritrocitos falciformes (drepanocíticos) a través de los capilares y otros vasos de pequeño calibre, además de aumentar la viscosidad sanguínea y de liberar citocinas de carácter inflamatorio y radicales libres de oxígeno, muy tóxicos.

Patologías raras del sistema nervioso

Ziconotida (Prialt®) es un analgésico desarrollado para el tratamiento de dolor grave crónico en pacientes que necesitan **analgesia intratecal**. Se trata de un análogo sintético de un ω -conopéptido, encontrado en el veneno del caracol marino *Conus magus*. Es un bloqueante de los canales del calcio tipo N. Este tipo de canales regulan la liberación de neurotransmisores en poblaciones neuronales específicas, responsables del procesamiento medular del dolor. Al unirse a estos canales neuronales, ziconotida inhibe la corriente de calcio sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas principales que terminan en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. A su vez, esto inhibe la liberación de neurotransmisores (incluida la sustancia P) y, por tanto, la señalización medular del dolor.

Rufinamida (Inovelon®) está indicada para el tratamiento de pacientes de 4 años o mayores que presentan el **síndrome de Lennox-Gastaut**, una de las formas más graves de epilepsia en niños. Se trata de un medicamento antiepiléptico, que actúa bloqueando selectivamente los canales del calcio de la superficie de las células cerebrales, que controlan la actividad eléctrica de estas células. Al unirse a los canales, rufinamida impide que pasen del estado inactivo al activo. Con ello se bloquea la actividad de las células cerebrales y se impide que se propague por todo el cerebro una actividad eléctrica anormal.

Estiripentol (Diacomit®) está indicado en en niños con **epilepsia mioclónica** grave de la infancia o síndrome de Dravet, junto con clobazam y valproato. Se ignora el mecanismo exacto de cómo actúa como medicamento antiepiléptico. Parece que podría incrementar los niveles interneuronales de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sinaptosomal del GABA y/o por inhibición de la GABA-transaminasa. También mejora la transmisión mediada por los receptores GABA_A en el hipocampo y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABA_A por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico.

El fármaco potencia la eficacia de otros anticonvulsivantes, como la carbamazepina, valproato sódico, fenitoína, fenobarbital y muchas benzodiazepinas, a consecuencia de las interacciones farmacocinéticas, debidas a la inhibición metabólica de diversas isoenzimas del citocromo P450, en particular CYP450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otros fármacos antiepilépticos.

La combinación de **levodopa/carbidopa** (Duodopa®) está indicada como tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios. Este medicamento se presenta en gel para la perfusión enteral continua en estados avanzados de la enfermedad del Parkinson con

fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia. La perfusión enteral reduce las fluctuaciones motoras y aumenta el tiempo activo de los pacientes en estados avanzados de la enfermedad de Parkinson que hayan recibido anteriormente un tratamiento oral con levodopa asociada a un inhibidor de la descarboxilasa durante muchos años. Las fluctuaciones motoras y las hiper/discinesias se reducen debido al hecho de que las concentraciones en plasma de levodopa se mantienen a un nivel estable dentro de la ventana terapéutica individual. El efecto terapéutico sobre las fluctuaciones motoras e hiper/discinesias a menudo se consigue durante el primer día de tratamiento.

Tafamidis (Vyndaqel®) se utiliza para retrasar la **neuropatía provocada por la amiloidosis transtiretina**, una enfermedad hereditaria que se caracteriza por el depósito de material fibrilar amiloide en diversos tejidos, en particular en nervios periféricos. El fármaco está indicado para pacientes adultos en la fase inicial de la neuropatía (fase 1). En los pacientes con amiloidosis transtiretina, el componente de las fibras de amiloidosis que rodean y dañan los nervios es una proteína denominada transtiretina. La transtiretina en estos pacientes es defectiva: se disgrega con facilidad y se deposita en los tejidos y órganos periféricos del organismo. El tafamidis, es un estabilizador de la transtiretina que se adhiere a la proteína, lo que impide que se disgregue e interrumpe así la formación de amiloide frenando el progreso de la neuropatía.

Amifampridina (Firdapse®) ha sido autorizada para el tratamiento de los síntomas del **síndrome miasténico de Lambert-Eaton** (SMLE) en adultos. La amifampridina, bloquea los canales de potasio, impidiendo que éste salga de las células nerviosas, prolongando así el período de despolarización. De esta forma, se pueden transportar más partículas de calcio al interior de los nervios y estos tardan más tiempo en liberar acetilcolina para estimular la contracción de los músculos.

Patologías raras del sistema hematopoyético

Anagrelida (Xagrid®) es un inhibidor de la formación de plaquetas. Su acción trombocitopénica es selectiva y dependiente de la dosis y no afecta significativamente a la producción de otros elementos formes procedentes de la médula ósea. Esta indicada en la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes con riesgo elevado de **trombocitemia esencial** que no toleren el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuya hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento. Actúa mediante la interferencia con el proceso de hiperproliferación, diferenciación y maduración de los megacariocitos en la médula ósea. Inhibe específicamente el receptor c-mpl de la trombopoetina, el principal agente humoral implicado en el desarrollo de los megacariocitos y de la producción de plaquetas.

Anagrelida representa una nueva alternativa más selectiva que la hidroxycarbamida, sin efectos citotóxicos ni mutagénicos, que, por otro lado, ha demostrado eficacia en algunos pacientes que no toleran el tratamiento con hidroxycarbamida o en aquellos en los que el recuento de plaquetas no ha respondido adecuadamente.

Romiplostim (Nplate®) es un agente antihemorrágico, autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de la **púrpura trombocitopénica inmune** (idiopática) crónica en adultos esplenectomizados que sean refractarios a otros tratamientos. Es una

proteína recombinante de fusión Fc-péptido que actúa sobre el receptor fisiológico de trombopoyetina (c-Mpl), activándolo. Por tanto, romiplostim mimetiza las acciones fisiológicas de la trombopoyetina. No existe ninguna homología en la secuencia de aminoácidos de romiplostim y de la trombopoyetina, por lo que no existe inmunogenicidad cruzada entre ambos.

Eltrombopag (Revolade®) es otro agente estimulante la producción de plaquetas, al activar los receptores de trombopoyetina presentes en la superficie de los megacariocitos, autorizado para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica en pacientes adultos esplenectomizados que sean refractarios a otros tratamientos (corticosteroides, inmunoglobulinas, etc.); asimismo, puede considerarse su utilización como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada. Eltrombopag se administra por vía oral en una única dosis diaria; frente a ello, el romiplostim requiere una inyección subcutánea semanal.

Patologías raras del metabolismo hormonal

Pegvisomant (Somavert®) es una variante molecular de la somatropina humana, sometida a un proceso de pegilación, que ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes con **acromegalia** que no hayan respondido de forma adecuada a tratamiento con cirugía y/o radiación o en los que un adecuado tratamiento médico con análogos de la somatostatina no haya normalizado las concentraciones de IGF-I o no haya sido tolerado.

Actúa como un antagonista de los receptores de somatropina, lo que interfiere con la señal de transducción intracelular de esta última. Esto conduce a una reducción de la concentración sérica del Factor de Crecimiento I de tipo Insulina (IGF-I), principal mediador de las acciones somatotrópicas de la somatropina (HG), así como de otras proteínas sensibles a la somatropina, como la Proteína Transportadora del Factor de Crecimiento de tipo Insulina (IGFBP-3). No obstante, a diferencia de las otras opciones farmacológicas, su acción no está dirigida hacia el tumor hipofisario responsable de la acromegalia, lo que le confiere al pegvisomant un carácter terapéutico principalmente coadyuvante.

La **mecasermina** (Increlex®) es el Factor de Crecimiento Insulínico de tipo 1 (IGF-1) humano, de origen recombinante. Atendiendo a ello, ha sido autorizado para el tratamiento de larga duración de **trastornos del crecimiento** en niños y adolescentes con una deficiencia primaria grave de factor de crecimiento insulínico tipo I (deficiencia primaria de IGF). Dada el carácter de enfermedad rara de esta condición, la autorización se ha producido como medicamento huérfano. El IGF-1 es el principal medidor fisiológico de la somatropina sobre el crecimiento en estatura. En los tejidos diana, estimula el receptor de IGF-1 de tipo 1 (IGFR 1), provocando un amplio abanico de acciones que desencadenan el crecimiento en estatura, destacando entre ellos la estimulación de la captación de glucosa – suprimiendo la glucogénesis hepática –, de ácidos grasos y de aminoácidos, con lo que se facilita metabólicamente el crecimiento tisular. Asimismo, el IGF-1 tiene efectos mitógenos, facilitando la división celular y, con ello, el incremento del número de células en los tejidos sensibles.

Hidrocortisona (Plenadren®) está indicado en el tratamiento de la **insuficiencia suprarrenal** en adultos, incluida la insuficiencia primaria o enfermedad de Addison. La hidrocortisona (cortisol) es la principal hormona esteroidea secretada por la glándula suprarrenal. Debido a que se comercializa como comprimidos de liberación modificada, el medicamento libera la hidrocortisona durante un periodo de tiempo prolongado, lo que permite la administración de una sola dosis diaria. Se toma temprano por la mañana, dado que la cantidad de cortisol en sangre aumenta por lo general temprano por la mañana en las personas sanas.

Otros medicamentos huérfanos

Ácido 5-aminolevulínico (Gliolan®) es un medicamento huérfano que ha sido autorizado para facilitar la **visualización tumoral de gliomas malignos** durante la intervención quirúrgica cerebral de extirpación tumoral. Se trata de un agente sensibilizador, empleado en terapia fotodinámica, debido a que es un precursor de porfirinas, alguna de las cuales como la protoporfirina IX tiene propiedades fluorescentes. Debido a que las células del glioma maligno absorben mayor cantidad de ácido 5-aminolevulínico y lo transforman más rápidamente en porfirinas fluorescentes, sirve como marcador cuando tales células son iluminadas con una luz de una determinada longitud de onda. Todo ello permite localizar al neurocirujano con más precisión el área tumoral, procediendo a una extracción selectiva, con lo que se limita el daño cerebral asociado a la neurocirugía.

Porfímero sódico (PhotoBarr®) se utiliza en la fototerapia para la ablación de la displasia de alto grado en pacientes que padecen **esófago de Barrett**. Se trata de una enfermedad en la que el revestimiento de la parte inferior del esófago ha sufrido un cambio al haber resultado dañado por el ácido del contenido gástrico. El porfímero sódico es un fotosensibilizante que, al ser inyectado, es absorbido por las células. Al iluminarse con láser de una longitud de onda determinada, se activa y reacciona con oxígeno en las células, creando una forma de oxígeno tóxico y muy reactivo, el oxígeno singlete (radicales libres de oxígeno), que destruye las células al reaccionar con sus componentes, como sus proteínas y ADN. Limitando la iluminación al área de la displasia, sólo se actúa sobre las células presentes en dicha zona, sin que las células de otras zonas del cuerpo se vean afectadas.

Pirfenidona (Esbriet®) se utiliza para el tratamiento de la **fibrosis pulmonar idiopática** (FPI) leve a moderada en adultos. No se conoce el mecanismo de acción de la pirfenidona, pero se ha demostrado que reduce la producción de fibroblastos y otras sustancias que participan en la formación de tejido fibroso duro durante el proceso de reparación de los tejidos del organismo, lo que retrasa la progresión de la enfermedad en los pacientes con FPI.

La **cafeína** (Peyona®) ha sido autorizada como tratamiento de la apnea primaria de los recién nacidos prematuros. Es una base xántica que actúa estimulando el sistema nervioso central. Su mecanismo de acción tiene que ver con su capacidad para inhibir el enzima fosfodiesterasa lo que se traduce en un aumento del AMPc; a dosis bajas predomina otro mecanismo: antagoniza los receptores de la adenosina. Produce estimulación cardíaca (efecto inotrope positivo) y reducción de la resistencia periférica arteriolar, lo que compensa sus efectos sobre la presión arterial. A nivel cerebral produce vasoconstricción

por lo que se ha sugerido su empleo como antimigrañoso. Estimula la musculatura esquelética y el centro de la respiración, incrementa la secreción ácida gástrica y la diuresis. Dos agentes quelantes del hierro han sido autorizados en sendas indicaciones huérfanas, diferentes aunque obviamente relacionadas por el mecanismo de acción de ambos medicamentos. El primero es el **deferasiroxi** (Exjade®), indicado en el tratamiento de la **sobrecarga férrica crónica de pacientes beta-talasemia mayor** y que, para tratarla, reciben transfusiones sanguíneas frecuentes. El fármaco se utiliza también cuando la deferoxamina está contraindicada o no es adecuada en los siguientes grupos: pacientes con otros tipos de anemia, niños de 2 a 5 años de edad y pacientes con beta talasemia mayor que reciben transfusiones con menor frecuencia. Por su parte, el **desrazoxano** (Savene®), se utiliza para tratar la **extravasación causada por antineoplásicos del grupo de las antraciclínicas**.

El **aztreonam** es un antibiótico monobactámico, del grupo de los betalactámicos, que ha sido autorizado como medicamento huérfano (Cayston®) para eliminar la **infección pulmonar crónica** causada por *Pseudomonas aeruginosa* en adultos con fibrosis quística. **Tobramicina** (Tobi Podhaler®) se utiliza para el tratamiento supresor de las **infecciones pulmonares crónicas** causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en adultos y niños de 6 o más años de edad con **fibrosis quística**. La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que afecta a las células de los pulmones y a las glándulas del intestino y el páncreas que secretan moco y jugos gástricos. La acumulación de mucosidad en los pulmones permite que las bacterias crezcan más fácilmente y causen infecciones, daño pulmonar y problemas respiratorios. La infección pulmonar bacteriana causada por *P. aeruginosa* es frecuente en pacientes con fibrosis quística.

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido, que actúa alterando la producción de proteínas que *P. aeruginosa* necesita para construir su pared celular. De esta forma causa daños en las bacterias y termina por destruirlas. Se presenta en forma de una solución utilizada con un nebulizador.

Los farmacéuticos, las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos

Los farmacéuticos españoles han mantenido un interés permanente en este ámbito, colaborando desde hace años con las organizaciones de pacientes no solo desde una perspectiva estrictamente profesional, sino también en la sensibilización social sobre esta particular problemática. Como muestra de esta precoz implicación en la atención a los pacientes afectados por enfermedades raras, el **Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla** organizó en febrero del año 2000, en colaboración con el **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**, el I Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras, un encuentro entre investigadores, profesionales sanitarios, responsables de las administraciones públicas y pacientes, en el que se debatió la evolución en esta área y la forma de transformar los avances científicos en prestaciones sociales específicas. Este encuentro internacional se ha venido repitiendo regularmente, habiéndose constituido en un auténtico referente en el ámbito de las enfermedades raras y de los medicamentos huérfanos, y ya son cinco las ediciones celebradas, la última de ellas en febrero de 2011, coincidiendo con la II Declaración de

Sevilla sobre Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras⁵, realizada el 14 de febrero de 2011.

Publicaciones y páginas web de interés

- **Instituciones y redes españolas**
 - o Instituto de Salud Carlos III: Registro de enfermedades raras⁶.
 - o Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias⁷
 - o CIBERER⁸ (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)
 - o Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Actualidad en medicamentos huérfanos (Panorama Actual del Medicamento)
 - o Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)⁹: Asociaciones de pacientes en España
 - o Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO)¹⁰: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- **Instituciones y redes europeas**
 - o Agencia Europea de Medicamentos/Medicamentos Huérfanos (inglés)¹¹.
 - o Comisión Europea¹²: web oficial de la Comisión Europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos (español)
 - o Orphanet¹³: Portal de información oficial de la Unión Europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos (español).
 - o Eurordis¹⁴: Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Enfermedades Raras (español)
- **Otras instituciones y redes internacionales**
 - o Food & Drug Administration¹⁵: FDA, Medicamentos Huérfanos en **Estados Unidos** (inglés)
 - o Pharmaceuticals & Medical Devices Agency¹⁶: Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos, de **Japón** (inglés).

5

[http://www.farmaceticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFS/Congreso_Huerfanos/DECLARAC_SEVILLA .pdf](http://www.farmaceticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFS/Congreso_Huerfanos/DECLARAC_SEVILLA.pdf)

6 <https://registoraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>

7 http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/index.htm

8 <http://www.ciberer.es/>

9 <http://web.enfermedades-raras.org/>

10 http://www.imserso.es/imserso_01/index.htm

11

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jsenabled=true

12 http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm

13 <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

14 <http://www.eurordis.org/es>

15 <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

16 <http://www.pmda.go.jp/english/index.html>