

FARMACOTERAPIA EN ENFERMEDADES RARAS

Elsa Izquierdo García, Cristina Gastalver Martín, Carmen García Muñoz y

Vicente Javier Gallego Lago

Introducción	597	Enfermedad de Wilson	606
¿Qué es una enfermedad rara? Definición y características	598	Manifestaciones clínicas	607
Medicamentos huérfanos: definición y características	598	Diagnóstico	607
¿Hacia dónde nos dirigimos?	599	Tratamiento	607
Enfermedades raras en España	600	Síndromes autoinflamatorios: síndrome periódico asociado a la criopirina	609
Principales enfermedades raras	600	Manifestaciones clínicas	609
Déficit congénito de proteína C	600	Tratamiento	609
Manifestaciones clínicas	600	Síndrome de Lennox-Gastaut	609
Tratamiento	601	Manifestaciones clínicas	610
Cistinosis	601	Tratamiento	610
Manifestaciones clínicas	601	Angioedema hereditario	610
Tratamiento	602	Diagnóstico	611
Colestasis	603	Manifestaciones clínicas	611
Atresia biliar	603	Tratamiento	611
Colestasis intrahepática familiar progresiva	603	Enfermedades por almacenamiento lisosómico	612
Síndrome de Alagille	603	Enfermedad de Fabry	613
Tratamiento	604	Enfermedad de Gaucher	614
Inmunodeficiencias primarias	605	Mucopolisacaridosis tipo I	615
Manifestaciones clínicas	605	Mucopolisacaridosis tipo II (o enfermedad de Hunter)	616
Tratamiento	606	Mucopolisacaridosis tipo VI (o síndrome de Maroteaux-Lamy)	617
		Atención farmacéutica en las enfermedades raras	617
		Bibliografía	618

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER), también llamadas "enfermedades de baja prevalencia", son difíciles de diagnosticar y de tratar.

Las personas que las padecen siempre se han encontrado en una posición desfavorable al ser ignoradas por la sociedad en general y por la política sanitaria en particular debido, entre otras razones, a que no todas cuentan con tratamientos específicos para su patología, su evaluación resulta muy difícil y tienen que acudir a diferentes especialistas para ser diagnosticadas, además del rechazo social al que se ven sometidas por ser "raras". Todo esto motivó la creación de asociaciones de pa-

cientes con ER, donde se difunden novedades, se fomenta la investigación y hay foros donde cada uno cuenta su experiencia, lo que sirve de ayuda para que las demás personas sobreleven mejor la enfermedad. La presión ejercida por las diversas asociaciones ha logrado llamar la atención de las autoridades de la Unión Europea. Tras el estudio de la situación, a finales de la década de los 90 los políticos europeos decidieron adoptar un acuerdo común para que el acceso a los tratamientos no fuera tan desigual respecto al de los pacientes con patologías más comunes. Para implantar estas políticas igualitarias se decidió adoptar una política común europea para todas las ER que pudiese aplicarse en todos los

países, ya que para patologías con tan poca prevalencia es muy difícil realizar a nivel nacional una política individual para cada una. De esta manera se crearon políticas comunitarias que permiten salir del aislamiento y proporcionar unas condiciones más igualitarias a estos pacientes, promoviendo además la investigación científica y biomédica. El primer objetivo fue asegurar la existencia de medicamentos para estas enfermedades. Así surgió el término de "medicamento huérfano", que es aquel que sirve para tratar las ER. Estos medicamentos tienen unas condiciones especiales para su fabricación y autorización, ya que la industria farmacéutica que los desarrolla difícilmente puede recuperar la inversión en ellos con su venta debido al escaso número de pacientes a los que están destinados (1).

¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD RARA? DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Se considera ER a la que afecta a un número relativamente bajo de personas, menos de 1/2.000, pero la mayoría es aún menos frecuente, pues no llega a afectar a más de 1/100.000 habitantes. Aunque tienen una baja prevalencia si se analizan de forma individual, el total de personas afectadas por alguna ER asciende a 24-36 millones en toda la Comunidad Europea (un 6-8% del total) debido a que actualmente se conocen entre 5.000 y 8.000 ER diferentes (2).

Las ER se caracterizan por ser enfermedades graves, crónicas, degenerativas y que ponen en riesgo la vida del paciente. Estas patologías suelen llevar asociadas la invalidez de la persona, una calidad de vida disminuida y/o la pérdida de autonomía. Alrededor de un 80% de las ER es de origen genético, pero también pueden ser de origen alérgico, tóxico, degenerativo, neoplásico o infeccioso (bacterianas o víricas). En algunos casos (3-4%) la patología resulta visible y se suele detectar al nacimiento, como la osteogénesis imperfecta o algunas enfermedades lisosomales. Muchas otras, cerca del 50%, se detectan durante la infancia y otras, como la

enfermedad de Huntington o la de Crohn, no aparecen hasta la madurez. Un 50% de las ER afecta al sistema nervioso. Las afectaciones y los síntomas son muy diferentes entre las distintas ER y además puede haber variaciones sintomáticas entre personas con la misma patología, según su gravedad y evolución. Todo esto hace que las ER resulten difíciles de diagnosticar y, si se añade la falta de conocimiento científico que en general existe sobre ellas, la falta de conocimiento por parte de los profesionales sanitarios y su falta de práctica en ellas, se llega a una situación en la que obtener un diagnóstico es muy complicado. Además, en los casos en los que se consigue pasa mucho tiempo en el que el paciente está sometido a un sinnúmero de pruebas médicas y diagnósticos intermedios que le hacen sufrir tanto a él como a su familia (1).

Una vez alcanzado el diagnóstico, se observa que estas patologías tampoco son fáciles de tratar. Existen muy pocos medicamentos para su tratamiento y generalmente la mayoría no son curativos, aunque mejora los síntomas de la enfermedad, aumentando así la calidad y las expectativas de vida de los pacientes.

Todo esto da lugar a que las ER tengan un alto coste para los sistemas nacionales de salud, ya que el diagnóstico tardío provoca que se lleven a cabo múltiples pruebas médicas y la falta de tratamiento induce que el paciente ingrese de forma repetida y prolongada en los hospitales para la resolución de sus síntomas.

Medicamentos huérfanos: definición y características

Son los que se utilizan para el diagnóstico, la profilaxis o el tratamiento de las ER. Al estar destinados a una parte muy pequeña de la población, la industria farmacéutica se resiste a desarrollarlos bajo condiciones normales de comercialización, ya que los ingresos que les producirían serían mucho menores que los gastos que han tenido que realizar para desarrollarlos. Por ello, dado que las personas que padecen ER tienen los mismos derechos de

diagnóstico, profilaxis y tratamiento que otras que sufren cualquier otra enfermedad, los políticos de todo el mundo han decidido apoyar la investigación y comercialización de estos fármacos, proporcionando a las empresas que investigan y fabrican estos medicamentos unas condiciones especiales en los diferentes trámites para su aprobación, registro y comercialización. Así, la política de los medicamentos huérfanos surgió en 1983 en EE.UU. con la adopción del Acta de Medicamentos Huérfanos (*Orphan Drug Act*). El inicio de la política europea sobre medicamentos huérfanos surgió con la Regulación (CE) 141/2000 del Parlamento y del Consejo Europeo del 16 de diciembre de 1999 (2), donde se pusieron las bases para una actuación comunitaria sobre estos medicamentos. Para que una empresa pueda beneficiarse de estas condiciones, el medicamento debe cumplir las características de medicamento huérfano, es decir, que esté destinado a diagnosticar, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a no más de 1 persona/10.000 habitantes o que se destine a una enfermedad grave o incapacitante, aunque no cumpla el criterio de prevalencia, cuya comercialización sea improbable sin medidas de estímulo.

Para la evaluación de estas condiciones se creó dentro de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), cuya función es asesorar a la Comisión Europea sobre cualquier tema referente a medicamentos huérfanos y valorar las solicitudes de medicamentos sobre los que se pide que se designen como tales. Este Comité tiene entre sus miembros a tres representantes de las asociaciones de personas con ER. Una vez que el medicamento se designa como huérfano y se somete a la evaluación estándar de medicamentos, puede beneficiarse de unas condiciones especiales que se basan en (2, 3):

- Asistencia en la elaboración de protocolos: asesoramiento científico y ayuda de la EMA en la preparación de los expedientes para que se cumplan los requisitos para la aprobación del producto.

- Acceso al proceso centralizado de forma directa: conseguida la aprobación de una sustancia por parte de la EMA, la industria adquiere de forma inmediata la autorización de comercialización para dicho medicamento en todos los países europeos.
- Exclusividad de comercialización durante 10 años tras la autorización de comercialización: aunque puede perderse si aparece un producto clínicamente superior, más seguro o eficaz, si su precio es muy elevado, si deja de cumplir las condiciones de medicamento huérfano o si no es capaz de suministrar la cantidad necesaria de producto.
- Exención de tasas: precio reducido de las tasas que se requieren para obtener un procedimiento centralizado.
- Subvenciones a la investigación.

¿Hacia dónde nos dirigimos?

La creciente preocupación y el interés por las ER en la Unión Europea dio lugar al *Programa de Acción Comunitaria sobre enfermedades poco comunes, incluidas las genéticas* (1999-2003), a partir del cual se crearon las leyes en las que se basa la política europea sobre las ER (CE 141/2000) y se implantaron las bases de acción comunitaria en este campo (CE 1295/1999). Este interés también se ha visto reflejado en los diferentes Programas Marco de Investigación de la UE, donde, a partir del V (1998-2002), se establecen las ER como un tema prioritario. Actualmente la UE está desarrollando diversas estrategias de acción comunitaria para orientar a los estados miembros en sus políticas y medidas sobre este tema, que se recogen en la Comunicación *Las enfermedades raras: un reto para Europa* y en la Propuesta de recomendación "relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras", adoptada definitivamente por el Consejo en 2009. También se están elaborando planes nacionales en el campo de las ER gracias al *Proyecto EUROPLAN* (Proyecto Europeo de los Planes de Desarrollo Nacionales para las ER), establecido

por la UE en 2008, por el que muchos países europeos, como Francia, Irlanda y Grecia, ya han establecido sus políticas en este ámbito. En el *Libro Blanco de la Comisión "Juntos por la salud: un planteamiento estratégico para la UE"* (2008-2013), la UE ha establecido una estrategia comunitaria destinada a coordinar los esfuerzos de los estados miembros. Para incrementar la cooperación entre los diferentes países se han creado las redes de referencia (RER), destinadas a favorecer la transferencia del conocimiento, la puesta en común de buenas prácticas y la identificación de centros especializados. Igualmente, se han elaborado medidas destinadas a la difusión del conocimiento sobre ER a través del apoyo al desarrollo de redes de información, registro y bases de datos y fomentando la generación de datos comparables a nivel europeo, todas ellas englobadas en el *Proyecto ORPHANET*. De esta manera se intenta aumentar y difundir el conocimiento sobre las ER e incrementar las aportaciones para su investigación, de forma que sea posible su prevención, diagnóstico y tratamiento. Para el seguimiento de todas estas acciones se prevé la creación del Comité Consultivo de la UE sobre ER (4).

Enfermedades raras en España

En España el número de personas afectadas por una ER asciende a 3 millones, por lo que se consideran un ámbito prioritario. Ya en la Ley General de Sanidad (Ley 14/1986, de 25 de abril) se garantiza el derecho de forma igualitaria y universal a la atención de los pacientes con ER, pero fue a partir de 2003, con la Ley de cohesión y calidad (Ley 16/2003, de 8 de mayo), y especialmente a partir de 2006 (5), cuando se realizaron acciones específicas en este campo, incluyéndose las ER en la cartera de servicios de la sanidad pública y en los centros, servicios y unidades de referencia. Destaca especialmente la creación de CIBERER como centro de investigación biomédica de las ER, financiado por el Sistema Nacional de Salud. En junio de 2009 se aprobó la *Estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud*, donde se establecen los objetivos y ac-

ciones de la sanidad española en este campo, basados en las Recomendaciones del Consejo Europeo (6).

PRINCIPALES ENFERMEDADES RARAS

Como se ha comentado anteriormente, existe un gran número de ER; entre todas sólo se van a destacar algunas que, entre otros tratamientos, se tratan con algún medicamento huérfano.

Déficit congénito de proteína C

La proteína C (PC) es un importante anticoagulante natural en el cuerpo. Se trata de una enzima serín proteasa dependiente de vitamina K que se activa a PC activada por acción de la trombina. La forma activada, conjuntamente con la proteína S y fosfolípidos como cofactores, degrada al factor Va y al factor VIIIa, lo cual ayuda a frenar la coagulación sanguínea.

La deficiencia congénita de PC es una enfermedad de herencia autosómica dominante causada por mutaciones en el gen PROC (2q13-14) (7). La prevalencia de esta enfermedad (formas homocigotas o heterocigotas compuestas) se estima en 1/500.000. El déficit parcial (formas heterocigotas) es mucho más frecuente (1/200-1/500) (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con un nivel indetectable de PC por lo general manifiestan la enfermedad varias horas o días después de nacer con una púrpura fulminante o una trombosis venosa masiva. La púrpura fulminante es una manifestación muy grave que provoca coagulación diseminada y necrosis tisular. Los pacientes con un nivel bajo pero detectable de PC presentan síntomas leves, por lo general, parecidos a los de los heterocigotos. Habitualmente los pacientes heterocigotos permanecen asintomáticos hasta la edad adulta. Ciertas circunstancias, como la cirugía, el embarazo o una inmovilización, aumentan el riesgo trombótico. La manifestación más frecuente es la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, complicada o no con una embolia pulmonar. Puede ocurrir una trombosis venosa cerebral o mesentérica (8).

TRATAMIENTO

Los fármacos anticoagulantes (heparina y derivados cumarínicos) se emplean para tratar y prevenir una trombosis. Los concentrados de factor IX y los concentrados de complejo de protrombina ricos en PC (PCC) se han usado con éxito en estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento de elección para la deficiencia congénita de PC siguen siendo los concentrados de PC (7). En los casos más graves se realiza el trasplante de hígado, con un alto índice de curación.

Los concentrados de PC se producen a partir de plasma humano congelado y siguen los mismos procesos de purificación e inactivación vírica que el resto de los hemoderivados. Contienen heparina, proteínas animales y sodio, lo cual se debe tener en cuenta en los pacientes con insuficiencia renal. La administración de 1 UI de concentrado de PC humana aumenta la actividad de la PC plasmática un 1,4%. La vida media varía entre 4,4 y 15,9 horas. La dosis inicial es de 60-80 UI/kg i.v., pero se ajusta basándose en la medición de la actividad de la PC. Los concentrados de PC humana se han empleado con éxito en el tratamiento de la púrpura fulminante neonatal, que necesita un manejo urgente, y ante el riesgo de necrosis cutánea inducida por cumarinas y también como profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a cirugía y cuando se inicia la terapia con cumarinas o cuando la terapia con ellas resulta insuficiente o imposible. Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en los pacientes que siguen este tratamiento. Además, como ocurre con el resto de los hemoderivados, se recomienda dejar constancia del lote administrado para mantener un registro entre el paciente y el lote del producto. A la hora de la administración, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, por lo que la velocidad de infusión ha de ser lenta. Como principal precaución hay que considerar la posibilidad de hemorragia en estos pacientes al administrarse frecuentemente estos concentrados de PC junto con heparina u otra medicación anticoagulante (9).

Cistinosis

La cistinosis nefropática es una ER de herencia autosómica recesiva asociada a una acumulación intracelular de cistina debido a un defecto en el transportador lisosomal de dicha sustancia (10). Se trata de la causa más frecuente de síndrome de Fanconi y afecta de 1/100.00 a 1/200.00 niños (11).

Se produce por una mutación en el gen CTNS localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (12). El diagnóstico se realiza mediante la detección del contenido de cistina en leucocitos polimorfonucleares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito tres formas de cistinosis según los síntomas y la concentración intracelular de cistina; la infantil o nefropática es la que comprende el 95% de los casos y la más grave (13).

La cistina es un derivado disulfurado formado por la oxidación de dos moléculas de cisteína que en la cistinosis se depositan en el interior de los lisosomas en forma de cristales, permaneciendo normales los niveles plasmáticos de cistina. Se han identificado cristales de cistina en diversos tejidos, como riñón, córnea, páncreas, hígado, pulmón, intestino, bazo, médula ósea, músculos, SNC y tiroides. Esta alteración, que es progresiva, conduce a fallos de estos parénquimas, determinando tubulopatía e insuficiencia renal, erosión corneal y posteriormente ceguera retineal, hipotiroidismo, diabetes, hipertensión portal, hiperesplenismo, miopatía, deterioro intelectual y otros (11).

En su historia natural la cistinosis nefropática infantil no da síntomas antes de los 6 meses, por lo que hasta esa edad el crecimiento es normal. Posteriormente aparecen retraso ponderal, poliuria, polidipsia, irritabilidad, episodios de acidosis metabólica, deshidratación y fiebre como resultado de la tubulopatía. Después hay fotofobia y deterioro renal progresivo por daño glomerular. Inexorablemente estos niños deben tratarse con hemodiálisis y

trasplante renal debido a la degeneración del epitelio tubular y la esclerosis glomerular, lo que ocurre alrededor de los 9-10 años; no obstante, el trasplante renal no impide que se continúe depositando cistina en los distintos órganos.

TRATAMIENTO (14)

Su efectividad depende de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado durante la primera infancia para evitar el rápido desarrollo de la insuficiencia renal terminal.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Se basa en el control de los trastornos hidroelectrolíticos, asegurando un correcto estado nutricional e impidiendo el establecimiento del raquitismo, con lo que mejora el crecimiento. La alta pérdida de bicarbonato, sodio y potasio puede requerir aportes de bicarbonato sódico o citrato sódico/citrato potásico, con importantes cantidades de agua (1-3 l/día), corrigiendo así la pérdida de iones y la acidosis metabólica. Respecto al raquitismo, la pérdida de fosfatos precisa su aporte (1-4 g/día) además de la forma activa de la vitamina D para evitar el hiperparatiroidismo. En el curso del síndrome de Fanconi se ha evidenciado una pérdida de carnitina muscular y plasmática que puede requerir el aporte de L-carnitina (50-100 mg/kg/día). La indometacina, usada a dosis moderadas de 1-3 mg/kg/día, puede presentar una efectividad espectacular al corregir la poliuria y el estado de deshidratación crónica, pues aumenta la reabsorción proximal de sodio por inhibición de la secreción de prostaglandinas (11). También se ha utilizado la hidroclorotiazida para mejorar la acidosis tubular renal y el raquitismo. El importante retraso de crecimiento presente en la cistinosis justifica la utilización de hormona del crecimiento, a pesar de que no existe un defecto en su producción.

Sin tratamiento específico la evolución de la cistinosis es hacia la insuficiencia renal terminal a los 9-10 años. El trasplante renal es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal terminal, lo que ha permitido una mejo-

ría importante de la esperanza de vida de estos niños.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La cisteamina, también denominada "2-amino-etanol o β -mercaptoetilamina", es el grupo S-terminal de la coenzima A y el fármaco más utilizado actualmente. Su mecanismo de acción comprende la entrada de la cisteamina al interior del lisosoma a través de un transportador específico, reducción de la cistina a cisteína a través de la formación de un compuesto disulfuro mixto de cisteína y cisteamina, que puede salir del lisosoma a través del transportador de lisina, y ulterior reducción a la cisteamina y cisteína por el glutatión del citoplasma. Se ha demostrado que la instauración precoz del tratamiento con cisteamina retrasa el deterioro del filtrado glomerular y permite una mejoría del crecimiento. Con el uso de la cisteamina muchos pacientes con cistinosis han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal. Sin embargo, la afectación tubular sigue presentándose. La utilización de cisteamina en forma de colirio se ha demostrado efectiva para el tratamiento de los cristales corneales.

La cisteamina está comercializada en España en forma de cápsulas de 50 y 150 mg de cisteamina base. En los niños hasta 12 años la pauta posológica debe ajustarse en función del área de superficie corporal ($\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$). La dosis recomendada es de $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$ de base libre dividida en 4 tomas/día. En los pacientes mayores de 12 años y con un peso superior a 50 kg la dosis recomendada es de 2 g/día dividida en cuatro tomas. Para evitar intolerancias las dosis iniciales han de consistir en 1/4 a 1/6 de la dosis de mantenimiento prevista y aumentarse progresivamente durante un período de tiempo entre 4 y 6 semanas. No está recomendado el uso de dosis superiores a $1,95 \text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$. El principal objeto es la reducción de la cistina intraleucocitaria a concentraciones inferiores a 1 nmol de hemicistina/mg de proteína. Los niveles leucocitarios deben medirse de 5 a 6 horas después de la administración de

la dosis y comprobarse frecuentemente al inicio del tratamiento (p.e., mensualmente) y c/3-4 meses cuando se alcance una dosis estable (9). Los efectos secundarios más frecuentes son de intolerancia digestiva (náuseas y vómitos) hasta en el 14%. En los niños pequeños incapaces de deglutir las cápsulas puede disolverse su contenido en zumo de fruta o leche. El fármaco es mejor tolerado después de las comidas o con ellas.

En resumen, la cisteamina debe emplearse lo más pronto posible y considerarse su uso en pacientes trasplantados con la esperanza de mejorar su calidad de vida (14).

Colestasis

Se define como un síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 2 mg/ dl). Los recién nacidos y lactantes sanos presentan una alteración de flujo biliar fisiológica hasta que se completa la maduración anatómica y funcional del hígado en la vida posnatal. Debido a esa "predisposición" para desarrollar una colestasis son muchas las posibles entidades clínicas que la pueden producir (15). Aquí se hace referencia únicamente a las de origen intrínsecamente hepático, especialmente a las consideradas ER.

ATRESIA BILIAR

Es un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática, así como con lesión del parénquima hepático y de la vía biliar intrahepática. Es la causa más habitual de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. Si no se trata conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los 3 años de vida (15). Su incidencia varía de 5/100.000 a 32/100.000 recién nacidos vivos y es mayor en Asia y en la región del pacífico. La etiología se desconoce, aunque no es hereditaria. Tras el nacimiento la tríada clínica de la atresia biliar (AB) es: ictericia, heces descoloridas, orina oscura y hepatomegalia (16). El manejo clínico de estos pacien-

tes incluye dos pasos: la técnica de Kasai (portoenteroanastomosis), realizada en el período neonatal, que tiene como objetivo restaurar el flujo biliar; y el trasplante hepático para niños en los cuales la técnica de Kasai no tiene éxito. El diagnóstico y el tratamiento precoz son vitales en estos pacientes (16).

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades de herencia autosómica recesiva de la infancia debidas a mutaciones en los genes de los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos que perturban la formación de bilis y condicionan cuadros de colestasis de origen hepatocelular con prurito como rasgo clínico dominante (15). Se estima una incidencia de 1/50.000-1/100.00 nacimientos y afecta por igual a ambos sexos (17). Los diferentes tipos de colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) se agrupan según los niveles de γ -glutamil transferasa (GGT). Los tipos 1 y 2 tienen GGT normal y el tipo 3 elevada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las CIFP 1 y 2 destacan por el desarrollo de prurito intenso en los primeros meses de vida discordante con el grado de ictericia; ésta puede cursar en brotes. Hay hepatomegalia grande y firme, deterioro nutricional y retraso de talla llamativos. En la CIFP1 existen manifestaciones extrahepáticas (diarrea precoz crónica, pancreatitis y retraso del crecimiento marcado) y la CIFP3 se caracteriza por ictericia y acolia, prurito menos intenso que en los otros dos tipos y desarrollo precoz de hipertensión portal.

DIAGNÓSTICO

Se realiza principalmente mediante inmunohistoquímica en el tejido hepático y análisis genético de mutaciones.

SÍNDROME DE ALAGILLE

Es un trastorno autosómico dominante con gran penetrancia (96%) y expresividad variable (sólo el 50-55% de los casos cumple los criterios clínicos diagnósticos). Se caracteriza por

una hipoplasia de vías biliares intrahepáticas que puede manifestarse en el primer trimestre de vida, además de alteraciones cardíacas, oftalmológicas y vertebrales y facies peculiar (18). La prevalencia es de aproximadamente 1/70.000 recién nacidos vivos. En el 90% de los casos se han identificado mutaciones (hasta 340) en el gen JAG1, situado en el brazo corto del cromosoma 20 (15).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay escasez de conductos biliares interlobulARES, con ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia y retraso en el desarrollo, con posterior aparición de prurito intenso y xantomas. También se dan alteraciones cardíacas (la más frecuente es una estenosis periférica de la arteria pulmonar), vertebrales ("vértebras en mariposa") y oculares (embriotoxon posterior) y una facies peculiar, con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente. Con menor frecuencia aparecen anomalías renales, en oído interno, dentarias o de la capacidad intelectual.

DIAGNÓSTICO

Actualmente se basa en criterios clínicos y realizarlo de forma precoz es vital. El diagnóstico genético es importante para pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos necesarios (15). La respuesta al trasplante hepático suele ser favorable (18).

TRATAMIENTO (19)

El de las colestasis debe estar orientado hacia los siguientes aspectos: mejorar el flujo biliar para reducir el prurito, la hipercolesterolemia y el daño en los hepatocitos causado por el acúmulo de ácidos biliares, vencer la malabsorción grasa secundaria a la disminución de la solubilidad intraluminal de los lípidos de la dieta y corregir los defectos nutricionales.

Para mejorar el flujo biliar se emplean los siguientes fármacos:

- Fenobarbital (3-5 mg/kg/día en tres dosis): tiene una acción colerética al aumentar el

flujo biliar independiente de las sales biliares. Puede resultar eficaz en el alivio del prurito, por su efecto colerético o sedante.

- Colestiramina y colestipol: son resinas de intercambio aniónico que ligan las sales biliares en la luz intestinal e interrumpen la circulación enterohepática. Favorecen el flujo biliar dependiente de sales biliares y elevan el nivel de ácido cólico, que es colerético. La colestiramina se da a una dosis inicial de 0,25-0,50 g/kg/día en 2-3 dosis hasta alcanzar una dosis de 8-12 g/día.
- Ácido ursodeoxicólico (15-30 mg/kg/día en tres dosis): es un ácido biliar hidrofílico relativamente no tóxico que desplaza a los ácidos biliares más tóxicos incrementando el flujo biliar y posee cierto efecto citoprotector sobre los hepatocitos.
- Otros agentes empleados para el prurito asociado a colestasis: rifampicina (10 mg/kg/día en dos dosis), naloxona y ondansetrón.

En cuanto a las medidas nutricionales, en los procesos que cursan con colestasis existe una dificultad para la absorción de grasa y vitaminas liposolubles. El lactante puede seguir tomando el pecho si es el caso. Para conseguir mejor absorción de la grasa, debe aportarse en parte como triglicéridos de cadena media (MCT), pues no requieren sales biliares para su absorción, y pasan directamente a la circulación portal. La dieta debe ser hipercalórica, normo- o hipoproteica (dependiendo de la gravedad de la hepatopatía) e hipograsa.

Los déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) han de corregirse. La vitamina E resulta especialmente importante por las graves consecuencias neurológicas que conlleva su déficit, que conduce a la desmielinización de los nervios periféricos. La dosis de vitamina E liposoluble es de 75-100 mg/día a 100 mg/semana. Debido a su naturaleza extremadamente hidrofóbica se absorbe muy mal por vía oral, por lo

que en colestasis graves se recomienda utilizar una preparación hidrosoluble o administrarla por vía parenteral (0,2-0,5 mg/kg/día). La vitamina E hidrosoluble (17 mg/kg/día de d- α tocoferol en forma de tocofersolán) es un medicamento huérfano. En este preparado la vitamina E aparece en forma de tocofersolán, profármaco cuyo metabolito activo es el d- α tocoferol. A bajas concentraciones el tocofersolán forma micelas que aumentan la absorción de lípidos no polares, como las vitaminas liposolubles. La hidrólisis de tocofersolán tiene lugar en la luz intestinal. Una vez captado por las células, la fracción α -tocoferol aparece en quilomicrones en la linfa de forma idéntica a la vitamina E absorbida a partir de la dieta (9).

La vitamina D₃ debe aportarse en dosis de 800-5.000 UI/kg/día y la K administrarse por el grave riesgo de hemorragia debido a su déficit (5-10 mg v.o. o i.v. 2-3 veces/semana). Respecto a la vitamina A, hay que suministrarla por ser liposoluble pero al producir metabolitos potencialmente hepatotóxicos la dosis ha de ser inferior a la de otras vitaminas liposolubles (5.000 UI/día). En todos los casos debe controlarse la administración de vitaminas liposolubles monitorizando la concentración sérica antes y durante el tratamiento. Las vitaminas hidrosolubles deben darse al doble de la dosis normal para prevenir el déficit. En algunos pacientes se precisa la suplementación con enzimas pancreáticas.

Inmunodeficiencias primarias

Conforman un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Pueden ser congénitas o adquiridas y en la actualidad se clasifican según el modo de transmisión hereditaria y en función de si el defecto afecta a células T, B o ambos tipos.

A excepción del déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA), que se da en 1/700 de la población, constituyen una patología poco frecuente. La incidencia global es de 1/10.000 recién na-

cidos vivos y un gran número de casos se diagnóstica en la edad pediátrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden ser muy variadas en función del defecto inmunológico. Normalmente se observan infecciones crónicas recurrentes, muchas veces debidos a gérmenes no habituales u oportunistas, lo cual repercute también en el desarrollo pondoestatural. Otras manifestaciones clínicas pueden ser dermatosis, diarrea u osteomielitis recurrentes. En los déficit de producción de anticuerpos la clínica se inicia a partir de los 5-6 meses de vida y habitualmente antes del año de vida porque hasta ese momento el lactante tiene IgG transferidas por la madre a través de la placenta (20).

Algunas inmunodeficiencias primarias (IDP) son:

- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID): importante alteración de la inmunidad, tanto celular como humoral, con gran predisposición a infecciones devastadoras causadas por hongos, bacterias o virus. Es de herencia ligada al cromosoma X. Los afectados rara vez sobreviven después del primer año de vida sin tratamiento.
- Agammaglobulinemia: se debe a mutaciones (como la del gen para tirosinasa de Bruton), con la consecuente deficiencia de linfocitos B circulantes.
- Inmunodeficiencia variable común: afecta en su mayoría a pacientes adultos. Consiste en una producción deficiente de todas las clases principales de Ig. Aunque el número de linfocitos B es normal, son fenotípicamente inmaduros y no se diferencian a células plasmáticas maduras.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich: ligado al cromosoma X, se caracteriza por eccema, trombocitopenia e infecciones repetidas y lo causan mutaciones en el gen codificador de WASP, proteína que se expresa en células de

todos los linajes hematopoyéticos. Los lactantes masculinos afectados a menudo presentan hemorragia y la mayoría no sobrevive a la adultez porque muere por complicaciones de hemorragia, infecciones o cáncer linforreticular.

TRATAMIENTO (21)

Se basa en tres puntos principales:

- Uso de IgG intravenosa (9): el tratamiento reconstitutivo con Ig humana es el pilar del tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos que padecen infecciones de repetición y presentan un déficit de IgG. Manteniendo los niveles séricos de IgG por encima de 6 g/l se evita la mayoría de las infecciones sistémicas en estos pacientes. Estos valores séricos pueden alcanzarse administrando la Ig de 400 a 500 mg/kg en intervalos de 3-4 semanas. La administración subcutánea de Ig es un medio de tratamiento alternativo viable, sobre todo en pacientes con riesgo de efectos adversos durante la administración intravenosa o en situaciones en las que resulta difícil el acceso a personal médico. En pacientes con deficiencia de IgG leve-moderada (3-5 g/l) o deficiencias aisladas de subclase IgG la decisión para tratar se basa en la valoración de los síntomas clínicos y las respuestas del anticuerpo al antígeno. Puesto que los preparados de Ig constan casi por completo de anticuerpos IgG, no son de utilidad para reparar deficiencias de Ig que no sean las de IgG. Los concentrados de IgG empleados en la práctica clínica se obtienen de sangre de donantes, con lo cual siguen los procesos de purificación e inactivación vírica del resto de los hemoderivados.

Algunos pacientes con déficit de Ig durante su administración manifiestan síntomas como diaforesis, taquicardia, dolor en la fosa renal e hipotensión. Esta reacción se soluciona disminuyendo la velocidad de infusión. También puede haber reacciones anafilácticas graves a causa de los anti-

cuerpos producidos por el paciente contra las Ig del donador, en particular contra IgA, por lo que las primeras administraciones deben hacerse bajo supervisión médica en un hospital.

En los pacientes con deficiencia de Ig existe un alto índice de infecciones, con lo cual es muy importante identificar los microorganismos causantes para seleccionar el tratamiento antibiótico adecuado. Puede requerirse antibioterapia prolongada para tratar infecciones senopulmonares por *Haemophilus influenzae* y prevenir el avance a fibrosis pulmonar y bronquiectasia. La infección por *Giardia lamblia* es una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes con déficit de anticuerpos y responde al tratamiento con metronidazol. Las infecciones por *Cryptosporidium* en pacientes con déficit del ligando de CD40 pueden responder al tratamiento prolongado con anfotericina B y flucitosina.

- Trasplante de médula ósea: en los niños con inmunodeficiencias graves después de una mielodepresión previa puede ser curativo. La probabilidad de éxito es mayor cuando se realiza durante la infancia.
- Terapia génica: se han obtenido resultados satisfactorios con el tratamiento genético a base de células germinativas hematopoyéticas en el tratamiento de los pacientes con SCID y deficiencia de adenosina desaminasa (ADA). También es importante evitar el uso de vacunas de virus vivos y de transfusiones sanguíneas, ya que pueden causar infecciones fatales y enfermedad de injerto contra hospedador en tales enfermos.

Enfermedad de Wilson (21)

Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica una ATPasa transportadora de cobre ligada a membrana. Su frecuencia es de alrededor 1/40.000 y la frecuencia de portadores de dichas mutaciones se acerca al 1%.

ESTADO DE LA ENFERMEDAD		1.ª ELECCIÓN	2.ª ELECCIÓN
Presintomático		Cinc	Trientina
Hepático inicial (hepatitis o cirrosis sin descompensación)		Cinc	Trientina
Descompensación hepática	Leve	Trientina y cinc	Penicilamina y cinc
	Moderada	Trientina y cinc	Trasplante hepático
	Grave	Trasplante hepático	Trientina y cinc
Neurológico/psiquiátrico inicial		Tetratiomolibdato y cinc	Trientina y cinc
Mantenimiento		Cinc	Trientina

Tabla 1. *Tratamiento de la enfermedad de Wilson (EW)*

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, su acumulación en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El exceso de cobre hepático al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que se sobrepasa su capacidad de almacenamiento comienza el daño hepático desde una edad precoz. La incorporación defectuosa de cobre en la apoceruloplasmina lleva a un catabolismo excesivo y a niveles sanguíneos bajos de ceruloplasmina. Los niveles de cobre en el suero suelen ser más bajos de lo normal por las bajas concentraciones sanguíneas de ceruloplasmina, que normalmente fija más del 90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, aumentan los niveles de cobre sérico no ligado a ceruloplasmina (cobre "libre"), lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las más frecuentes son hepáticas, neurológicas y psiquiátricas. Las alteraciones hepáticas se manifiestan con hepatitis, cirrosis o descompensación hepática en edades precoces o en la adolescencia. La forma de presentación neuropsiquiátrica es más frecuente en los adultos, aunque puede detectarse alguna alteración de este tipo hasta en la mitad de los adolescentes.

DIAGNÓSTICO

Los anillos de Kayser-Fleischer se presentan en más del 99% de los pacientes con formas neurológicas/psiquiátricas y en sólo un 30-50% de los diagnosticados en el estado hepático o presintomático. La determinación de cobre en la orina resulta útil para el diagnóstico porque típicamente existe una excreción urinaria de cobre mayor de 100 µg (1,6 µmol) en 24 horas, aunque se han descrito valores inferiores en el 25% de los pacientes presintomáticos. El análisis genético es una opción, si bien no todas las mutaciones genéticas están identificadas. El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre.

TRATAMIENTO

Es con penicilamina, trientina, cinc o tetratiomolibdato, dependiendo del estado de la enfermedad y de la disponibilidad del tratamiento (tabla 1).

La penicilamina era el principal fármaco como tratamiento anticúprico, pero actualmente desempeña un papel menor debido a su toxicidad y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial por la movilización del cobre en las etapas iniciales del tratamiento. Además de su acción formando un quelato soluble con el cobre que favorece su eliminación urinaria, actualmente se cree que la penicilamina induce a la metalotioneína en el hígado, lo que permite fijar cobre y dismi-

nuir su efecto tóxico. Su mayor eficacia se consigue en las primeras semanas porque hay más cobre libre susceptible de ser quelado. Se emplea en niños en dosis de 10 mg/kg/día las primeras 2 semanas, que se aumenta a 20 mg/kg/día repartido en tres tomas, con un límite máximo de 1 g/día. Para favorecer el cumplimiento terapéutico, en pacientes con una función hepática ya normalizada puede espaciarse la administración c/12 horas. La penicilamina puede causar una deficiencia clínica de piridoxina, por lo que habitualmente se asocian 25-50 mg/día de piridoxina. Los efectos adversos más comunes son alérgicos con fiebre, exantema maculopapular, linfadenopatía, leucopenia o trombopenia. El control de su toxicidad se realiza con el análisis periódico del hemograma, sedimento urinario y exploración física. Algunas manifestaciones de toxicidad, como urticaria o artralgias, pueden ceder con la asociación de esteroides o antihistamínicos durante unos días, suspensión de penicilamina y reintroducción gradual al controlar el efecto adverso (22).

La trientina es un quelante de cobre con una acción menos potente que la penicilamina pero resulta menos tóxica. Se utiliza en niños a dosis de 20 mg/kg/día repartido en tres tomas, separadas de las comidas (22). Actualmente en España se puede adquirir como medicamento extranjero.

Por su baja toxicidad el cinc (acetato de cinc) es el tratamiento preferente en pacientes con hepatitis o cirrosis, sin signos de descompensación hepática ni síntomas neurológicos o psiquiátricos (23). Su mecanismo de acción es dificultar la absorción intestinal de cobre por inducción de metalotioneína en el enterocito que se fija al cobre en el citoplasma y se elimina con las heces junto con las células intestinales descamadas en unos 6 días. Además también induce la metalotioneína en el tejido hepático. Todos los pacientes presintomáticos deben tratarse en forma profiláctica a pesar de que los datos de utilización en niños menores de 6 años son limitados. La dosis recomendada en niños de 1 a 6 años es de 25 mg/12 horas,

en niños de 6-16 años con menos de 57 kg de 25 mg/8 horas y en los de peso mayor de 57 kg de 50 mg/8 horas. La dosis debe ajustarse según los niveles de cobre; la dosis máxima es de 50 mg 5 veces/día (9). Su único efecto secundario importante es el ardor gástrico o la náusea, que ocurren en casi el 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina debido a que se ha de tomar preferiblemente en ayunas. Esto puede mitigarse si se toma la primera dosis 1 hora después del desayuno o con una pequeña cantidad de proteína en forma de carne (24).

En estados más avanzados con descompensación hepática se utilizan trientina y cinc pero nunca deben ingerirse simultáneamente, sino separados como mínimo 1 hora (la trientina quela el cinc y forma complejos ineficaces).

Para el tratamiento neurológico inicial el tetratiomolibdato está surgiendo como el medicamento preferente gracias a su rápida acción, la conservación de la función neurológica y su baja toxicidad. Actúa formando un triple complejo con el cobre y proteínas en el intestino, donde previene la absorción de cobre, o en la sangre, donde hace que el cobre no esté disponible para las células (23). El tetratiomolibdato actualmente es un medicamento extranjero (fórmula magistral); si no se dispone de él, la trientina y el cinc se recomiendan durante 8 semanas y luego continuar con el cinc como tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con él la función hepática suele recuperarse después de más o menos 1 año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar tras 6-24 meses de tratamiento. Respecto a la dieta, algunos alimentos ricos en cobre deben evitarse, como chocolate, hígado, frutos secos, setas y mariscos (25). Se requiere el trasplante hepático en pacientes con descompensación hepática grave crónica o fallo hepático agudo (26).

Síndromes autoinflamatorios: síndrome periódico asociado a la criopirina

Los síndromes autoinflamatorios se caracterizan por recurrentes episodios inflamatorios genéticamente determinados y no mediados por autoinmunidad. Dentro de estos síndromes se encuentran el periódico asociado a la criopirina (CAPS: *Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*), que incluye síndromes con diferente gravedad, como el autoinflamatorio familiar por frío (FCAS: *Familial Cold, Autoinflammatory Syndrome*), y el de Muckle-Wells (MWS: *Muckle-Wells Syndrome*) y la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID: *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*), también conocida como "síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular" (CINCA: *Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular syndrome*) (27). Estos síndromes se han asociado con distintas mutaciones en el gen *CIAS1*, localizado en el cromosoma 1 (1q44), que codifica la proteína criopirina, relacionada con la regulación de la inflamación y la apoptosis a través de la producción de interleucina 1 (IL-1). En dichos síndromes se observa una sobreproducción incontrolada de IL-1 β , citocina proinflamatoria producida principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a las infecciones y lesiones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varían con los distintos síndromes, pero todos se acompañan de fiebre y elevación de los reactantes de fase aguda durante las crisis (28). El síndrome más leve es el FCAS, donde se presentan escalofríos, fiebre, cefaleas, artralgias, conjuntivitis y una erupción similar a la urticaria como reacción a la exposición generalizada al frío. En el MWS, de gravedad intermedia, se advierte una erupción similar, aunque no suele ser inducida por el frío y además puede aparecer fiebre, dolores abdominales y de extremidades, artritis, conjuntivitis y, con el paso del tiempo, pérdida auditiva neurosensorial. El CINCA, el más grave, incluye meningitis aséptica crónica, una artropatía característica y una erupción urticariana (21).

TRATAMIENTO

Actualmente existen dos medicamentos huérfanos que pretenden neutralizar la actividad de la IL-1 previniendo la activación de su gen y la producción de mediadores inflamatorios.

El rilonacept es una proteína de fusión dimérica que bloquea a la interleucina 1 β (IL-1 β). Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico son las infecciones de las vías respiratorias altas, la cefalea y reacciones en el lugar de la inyección. Está indicado en adultos y niños mayores de 12 años (27). La dosis inicial es de 4,4 mg/kg (máximo de 320 mg), seguido de inyecciones de 2,2 mg/kg/semana (máximo de 160 mg).

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-1 β que se une con alta afinidad a la IL-1 β y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con sus receptores. Está indicado a partir de los 4 años de edad y con un peso superior o igual a 15 kg (2 mg/kg para pacientes con peso entre 15 y 40 kg y 150 mg para pacientes con más de 40 kg). Se administra c/8 semanas mediante inyección subcutánea. Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis. Si en lo sucesivo se logra una respuesta completa al tratamiento, hay que mantener el régimen con una dosis doble (300 mg o 4 mg/kg) (9). Los efectos secundarios más frecuentes son nasofaringitis, vértigo y reacción en el lugar de inyección.

Síndrome de Lennox-Gastaut (29)

Es una forma grave de epilepsia que afecta a los niños. No se conoce su incidencia, pero se estima que puede explicar del 1 al 10% de todas las epilepsias en la niñez. Se presenta con más frecuencia en varones y comienza por lo general antes de los 8 años de edad, con un pico entre los 3 y los 5 años. Se clasifica en dos categorías: el grupo criptogénico (25% de los casos), sin antecedentes de epilepsia, anormali-

dad neurológica o retraso del desarrollo anterior a la aparición del síndrome, y el grupo sintomático, asociado con trastornos como la parálisis cerebral, la esclerosis tuberosa y la displasia cortical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por múltiples tipos de convulsiones (generalizadas tónico-clónicas, atónicas y de ausencias atípicas), descargas de punta-onda lenta y otras anomalías en el EEG y generalmente alteración de la función cognitiva (21). Con frecuencia el lenguaje se ve afectado y existen dificultades en la función motora. Casi siempre se presentan trastornos conductuales graves (hiperactividad, agresividad y tendencias autistas) y de personalidad. Existe también una tendencia al desarrollo de psicosis. El pronóstico a largo plazo resulta malo; aunque la epilepsia mejore, es raro estar libre de convulsiones, y por tanto los trastornos mentales y psiquiátricos tienden a empeorar con el tiempo.

TRATAMIENTO

El óptimo permanece incierto y ningún estudio hasta la fecha ha demostrado que algún fármaco sea altamente eficaz. El ácido valproico se considera la primera línea de tratamiento a pesar de no tener estudios que evalúen su uso en estos pacientes. La lamotrigina, la rufinamida, el topiramato y el felbamato pueden ser útiles como tratamientos complementarios (30). Benzodiazepinas, levetiracetam y zonisamida (este último sólo en adultos) pueden usarse como segunda línea de tratamiento, aunque no tienen aprobada actualmente dicha indicación (31).

Las convulsiones pueden estar relativamente bien controladas en un principio con los antiepilépticos convencionales, pero la resistencia a dichos tratamientos aparece rápidamente (10 años después del primer diagnóstico las convulsiones persisten diaria o semanalmente en dos tercios de los pacientes).

La rufinamida es un fármaco antiepiléptico derivado de la carboxamida que actúa modulan-

do los canales de sodio, prolongando el estado inactivo, lo que limita el disparo de potenciales de acción dependientes de sodio en las neuronas. Está indicado como terapia adyuvante en pacientes mayores de 4 años. Ha demostrado ser eficaz junto con lamotrigina, topiramato y felbamato. Su absorción es limitada y su biodisponibilidad dosis-dependiente: al aumentar la dosis, disminuye su biodisponibilidad. La variabilidad en su tiempo máximo de actuación (1,5-10 horas) depende a su vez de la ingesta de alimentos, ya que las comidas con alto contenido de grasa incrementan el área bajo la curva un 30-40% en comparación con su administración en ayunas, por lo que se recomienda tomarlo durante las comidas.

Los medicamentos inductores (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) y la vigabatrina reducen las concentraciones plasmáticas de rufinamida y a su vez ésta incrementa las de fenitoína y fenobarbital y disminuye las de carbamazepina (depende de la concentración de rufinamida); los inhibidores enzimáticos como el ácido valproico elevan las concentraciones séricas de rufinamida (32). En niños la dosis de inicio recomendada es de 10 mg/kg/día administrado en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la tarde. Dicha dosis puede ajustarse según respuesta y tolerabilidad hasta 45 mg/kg/día (dosis máxima de 3.200 mg/día). Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, mareos, fatiga, náuseas, vómitos y somnolencia. Hay que tener precaución en pacientes con síndrome de QT corto debido a un posible acortamiento del intervalo QTc proporcional a la concentración (9).

Angioedema hereditario

Es una enfermedad de herencia genética autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1/10.000-1/50.000. Se debe a un déficit del factor C1 inhibidor del sistema del complemento (C1INH) por una mutación en el cromosoma 11. Existen dos variantes: tipo 1, donde hay una deficiencia de C1INH (85% de los pacientes), y tipo 2, donde existe una proteína disfuncional (15% de los pacientes)

(21, 33). Este déficit enzimático conduce a un aumento de la permeabilidad vascular debido a una activación incontrolada de enzimas de las cascadas del complemento, coagulación, fibrinólisis y los sistemas de cininas, que llevan a la liberación de bradicinina, lo que contribuye a la formación de angioedema (34). Ciertos factores pueden desencadenar los síntomas, como fármacos (estrógenos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), infecciones del tracto respiratorio superior, infección por *Helicobacter pylori*, traumatismos e incluso estrés psíquico (35, 36).

DIAGNÓSTICO

Se establece por sus manifestaciones clínicas, los antecedentes familiares, así como los resultados del laboratorio (disminución del C4 del complemento y del C1INH) y los estudios de genética molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la media de edad de comienzo de los síntomas está entre los 8 y los 12 años, el angioedema puede aparecer en el primer año de vida (36). Se caracteriza por recurrentes episodios de angioedemas subcutáneos (extremidades, cara, tronco o genitales) y submucoso (intestinos o laringe) sin urticaria ni prurito. Aunque los edemas se resuelven espontáneamente a los 2-4 días en ausencia de tratamiento, los ataques gastrointestinales con dolor, vómitos y diarrea pueden ser incapacitantes y el edema laríngeo puede causar asfixia, que se considera la causa de muerte de un 20-30% de los pacientes no tratados (36).

TRATAMIENTO

Consiste en la profilaxis a largo y corto plazo (prevención de las crisis agudas de edema previo a manipulación dental, cirugía oral, intubación, etc.) y tratamiento de emergencia de las crisis. Hay que tener en cuenta que generalmente no responde a antihistamínicos, glucocorticoides ni epinefrina.

El número de medicamentos utilizados para la profilaxis (andrógenos atenuados, antifibrinolíticos

y concentrado de C1INH) no ha cambiado durante décadas. Los andrógenos atenuados, como el danazol, corrigen el defecto bioquímico y tienen efecto profiláctico debido a que estimulan la producción del inhibidor en el hígado (el gen normal produce C1INH en cantidad suficiente para regular la activación espontánea de C1). Se pueden utilizar tanto para la profilaxis a corto como a largo plazo, aunque no detienen una crisis establecida. Los antifibrinolíticos, como ácido aminocaproico épsilon y ácido tranexámico, han demostrado actividad como profilácticos y proporcionan cierta inhibición de los ataques agudos, pero están contraindicados en los pacientes con tendencia trombótica. La administración de plasma fresco congelado, que contiene C1INH, se ha utilizado principalmente para el tratamiento de los ataques agudos (36).

La profilaxis a largo plazo raramente es necesaria en niños menores de 6 años porque la frecuencia de los síntomas resulta rara antes de esta edad. Su introducción se recomienda cuando los ataques edematosos son frecuentes (1 o más ataques/mes) o con historia de episodios graves que comprometan su vida. En los pacientes pediátricos se consideran de primera elección los agentes antifibrinolíticos por el menor número y gravedad de los efectos secundarios, principalmente el ácido tranexámico, que es mejor tolerado gastrointestinalmente que el ϵ -aminocaproico. En caso de no funcionar, es de segunda elección el concentrado C1INH, y en caso de no funcionamiento de ninguno de ellos, los antiandrógenos, aunque deben usarse con precaución por sus potenciales efectos en el crecimiento, la virilización y los desórdenes del comportamiento durante la infancia y por las irregularidades en la menstruación y la elevación de las transaminasas durante la adolescencia (37, 38).

La profilaxis a corto plazo con antifibrinolíticos y andrógenos atenuados puede aportar una protección adecuada. Sin embargo la profilaxis con concentrado de C1INH 1 hora antes de la intervención es la opción más segura en pa-

	TRATAMIENTO	DOSIS EN PEDIATRÍA
Profilaxis a largo plazo	Agentes antifibrinolíticos Concentrado C1INH Andrógenos atenuados	Ácido tranexámico 20-40 mg/kg/24 horas v.o. dividido en 2-3 tomas (máximo de 3 g/día) 10-20 U/kg (500 U < 50 kg; 1.000 U > 50 kg) Danazol 2,5 mg/kg/24 horas v.o.; 50-200 mg/24 horas en días alternos o 2 veces/semana
Profilaxis a corto plazo	Concentrado C1INH Plasma fresco congelado Antifibrinolíticos Andrógenos atenuados	10-20 U/kg (500 U < 50 kg; 1.000 U > 50 kg) 1-24 horas antes de la intervención 10 ml/kg 1-24 horas i.v. antes de la intervención Ácido tranexámico 20-24 kg/24 horas i.v./v.o. durante las 48 horas previas o posteriores Danazol 5 mg/kg/24 horas v.o. durante los 5 días previos y los 2 posteriores

Tabla 2. *Profilaxis del angioedema hereditario (AEH)*

cientes con historia de ataques graves. El plasma fresco congelado supone una opción razonable si el concentrado C1INH no está disponible (tabla 2) (36).

Existen tres posibilidades de tratamiento de los ataques agudos: concentrados de C1INH, ecalantida (inhibidor de la kalicreína plasmática, sólo disponible en EE. UU.) e icatibant (antagonista de los receptores B₂ de bradicininas, sólo disponible en la UE).

Los concentrados de C1INH han demostrado su eficacia en el tratamiento de los ataques agudos a una dosis de 10-20 U/kg porque mitigan los síntomas en 30-60 minutos y los eliminan completamente en 24-28 horas (38). Actualmente se recomienda su administración en niños con ataques graves (edema laríngeo y en cara, cuello o labios, ataque gastrointestinal o edema grave de las extremidades y el tronco). En los ataques leves se aconseja la medicación utilizada para la profilaxis a largo plazo al doble de dosis hasta que el paciente se encuentre asintomático durante 48 horas (36).

La ecalantida bloquea la producción de bradicinina inhibiendo la kalicreína plasmática. Tiene menos experiencia de uso en la población pediátrica que los preparados de C1INH y provoca reacciones anafilácticas en un

2,7% de los pacientes. El icatibant es un antagonista altamente específico de los receptores B₂ de bradicininas. Tras su administración subcutánea se observan reacciones urticariales, eritema y dolor en el lugar de la inyección, aunque todos los síntomas se resuelven espontáneamente (39). En la mayoría de los casos una sola inyección basta para el tratamiento de una crisis; en caso de alivio insuficiente o reaparición de los síntomas, se puede administrar una segunda inyección después de 6 horas (con un máximo de tres en 24 horas) (40).

No hay experiencia de uso de estos dos innovadores tratamientos en la población pediátrica, que difieren en dosis, mecanismo de acción y proceso de fabricación que las alternativas. La introducción de estos nuevos tratamientos de administración subcutánea y efecto inmediato se espera que sea beneficiosa en niños (38).

Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Los lisosomas son órganos subcelulares cuyo contenido de hidrolasas específicas permite el procesamiento o la degradación dirigidos de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay más de 30 enfermedades por almacenamiento lisosómico, que se han clasificado basándose en el material almacenado (ta-

TRASTORNO	DÉFICIT ENZIMÁTICO	MATERIAL ALMACENADO	TRATAMIENTO ESPECÍFICO
Glucoesfingolipidosis neutras			
Enfermedad de Fabry (EF)	Galactosidasa α	Globotriaosilceramida (Gb-3)	α galactosidasa A
Enfermedad de Gaucher	Glucosidasa β ácida	Glucosilceramida	Imiglucerasa, velaglucerasa, taliglucerasa y miglustat (adultos)
Enfermedad de Niemann-Pick A/B	Esfingomielinasa	Esfingomielinasa	No
Mucopolisacaridosis			
Tipo I	α -L-iduronidasa	Heparán sulfato y dermatán sulfato	Laronidasa
Tipo II	Iduronato-2-sulfatasa		Idursulfasa
Tipo VI	Arilsulfatasa B	Dermatán-sulfato y condroitín-sulfato	Galsulfasa
Gangliosidosis			
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa β A	Gangliósidos GM2	No
Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasas β A/B	Gangliósidos GM2	No
Leucodistrofias			
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactosilceramida y galactosilesfingosina	No
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfato de cerebrósido	No
Déficit múltiple de sulfatasa	Arilsulfatasas	Sulfátidos y mucopolisacáridos	No

Tabla 3. *Enfermedades por almacenamiento lisosómico más importantes*

bla 3). Aquí se revisan los trastornos más preponderantes que tienen tratamiento farmacológico.

ENFERMEDAD DE FABRY

Es un trastorno ligado al cromosoma X que resulta de mutaciones en el gen de la galactosidasa α . Las mujeres desarrollan diversas manifestaciones de la enfermedad según el número y la distribución de cromosomas X no defectuosos que hayan resultado inactivados. La prevalencia estimada en varones hemocigotos es de 1/40.000.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se manifiesta con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacidades corneales y del cristali-

no, acroparestesias (afectación neuropática en forma de dolor crónico en pies y manos, asociado o no a crisis agudas de dolor, llamadas "crisis de Fabry") y lesión de vasos pequeños de riñón, corazón y cerebro. Hasta el 70% de las mujeres heterocigotas tiene manifestaciones clínicas del SNC y del corazón, pero no suele desarrollar insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

Como medidas generales la carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina y fenitoína son tratamientos clásicos utilizados para el control del dolor neuropático y la metoclopramida para los síntomas gastrointestinales (41). El tratamiento sustitutivo enzimático (TSE) con α -galactosidasa A depura los lípidos almacenados en diversos tejidos, en

particular en las células de los endotelios vasculares renal, cardíaco y cutáneo. Desde 2001 se dispone de dos enzimas humanas recombinantes, la agalsidasa α , producida a partir de fibroblastos humanos, y la β , producida a partir de células de ovario de hámster chino. La primera se prescribe a dosis de 0,2 mg/kg y la segunda de 1 mg/kg, ambas en infusión i.v. c/14 días (9). La experiencia en niños menores de 6 años con la primera y de 7 con la segunda es limitada, por lo que no puede recomendarse ninguna pauta de administración ni régimen de dosificación en este grupo; en niños mayores de esa edad se recomienda la misma pauta que en el adulto. Ambos productos son eficaces tanto en la mejoría de los síntomas más debilitantes para la calidad de vida de estos pacientes como en los que afectan de forma importante a la morbimortalidad (lesión renal y cardíaca) y favorecen la estabilización de la progresión de la enfermedad debido a que reducen los depósitos tisulares de Gb-3. El fundamento del TSE es restaurar la actividad enzimática hasta un nivel suficiente para eliminar el sustrato acumulado en los tejidos de los órganos previniendo, estabilizando o revirtiendo así el declive progresivo en la función de esos órganos antes de que se produzcan daños irreversibles como los que ocurren a nivel renal, por lo que debe aplicarse a fases precoces de la enfermedad (41-44).

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad de la glucosidasa β ácida que descompone la glucosilceramida, un componente fundamental de la estructura lipídica de las membranas celulares, en glucosa y ceramida. La acumulación de grandes cantidades de este sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos (denominados "células de Gaucher") da lugar a una patología secundaria generalizada por la localización de estas células en hígado, bazo y médula ósea y, ocasionalmente, en pulmón, riñón e intestino. La frecuencia de la enfermedad varía entre 1/1.000 en judíos asquenazí y menos de 1/100.000 en otros grupos étnicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las variantes de la enfermedad se clasifican basándose en la ausencia o presencia y gravedad de la afección neuropática:

- Enfermedad de Gaucher (EG) tipo 1: trastorno no neuropático con afección visceral lenta o rápidamente progresiva. Los pacientes más jóvenes tienen hepatoesplenomegalia y hematocitopenias más acentuadas, mientras que en el grupo de mayor edad es mayor la tendencia a la enfermedad ósea crónica.
- EG tipo 2: trastorno grave del SNC que provoca la muerte hacia los 2 años de edad.
- EG tipo 3 o neuropática crónica: puede presentarse en los primeros años de la infancia como la variante de tipo 1 pero con afección del SNC de avance lento o no progresivo, aparecer durante la adolescencia como demencia o hacerlo al principio de la edad adulta con convulsiones mioclónicas incontrolables y rápidamente progresivas y afección visceral leve.

TRATAMIENTO

El sintomático de las citopenias sanguíneas y las operaciones de restitución de las articulaciones sigue teniendo una función importante. El tratamiento de restitución hormonal disminuye la magnitud de la enfermedad ósea, pero no la elimina.

Sin embargo, en la actualidad el TSE es de elección para los pacientes gravemente afectados, pues disminuye la hepatoesplenomegalia y mejora la afección de la médula ósea y los problemas hematológicos con eficacia y seguridad. Algunos inconvenientes son su administración intravenosa y que no mejora las alteraciones neurológicas, ya que al ser proteínas no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) (45). La imiglucerasa es una forma modificada de la β -glucosidasa ácida humana producida a partir de células de ovario de hámster chino con modificación en la manosa dirigida a macrófagos. Está indicada en las variantes 1 o 3 que presentan

manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad. Las dosis deben ajustarse individualmente. Como norma general las iniciales de 60 U/kg c/2 semanas han conseguido una mejora de los parámetros hematológicos y viscerales en 6 meses de tratamiento y el empleo continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado en todos los grupos de edad, sobre todo en los pacientes más jóvenes (46). La administración de dosis más bajas (15 U/kg c/2 semanas) ha demostrado que mejora la organomegalia y los parámetros hematológicos, pero no los óseos (9). Han aparecido en el mercado recientemente dos medicamentos biosimilares, la velaglucerasa α , producida a partir de fibroblastos humanos (indicada como TSE a largo plazo en la EG de tipo 1 con la misma pauta posológica que la imiglucerasa) (9), y la taliglucerasa α , producida como una glicoproteína recombinante expresada en células de plantas genéticamente modificadas (45). La primera se ha comercializado recientemente en nuestro país y se puede disponer de la taliglucerasa a través de su solicitud mediante la AEMPS como medicamento extranjero. El miglustat es un tratamiento oral indicado en pacientes adultos con EG de tipo 1 leve o moderado (9).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

Es una enfermedad metabólica lisosomal producida por el déficit de α -L-iduronidasa, enzima encargada de la degradación de algunos glucosaminoglicanos (GAG), como el heparán sulfato y el dermatán sulfato. Esta enzima se encuentra en el gen IDUA, localizado en el cromosoma 4 (*locus* 4p16.3) (47, 48), y su transmisión se produce a través de un patrón autosómico recesivo. Las mutaciones de la enzima que más se han relacionado con esta patología son p.Trp402X y p.Gln70X (48), responsables de una actividad alterada de la misma. Según la actividad residual de la enzima se pueden distinguir tres subtipos, conocidos como "síndrome de Hurler", "síndrome de Scheie" y "síndrome de Hurler-Scheie", distintos en la gravedad clínica pero indistinguibles bioquímicamente (49). La prevalencia de esta enferme-

dad es de 1/100.000 para la forma grave (el 80% de todas las mucopolisacaridosis tipo I [MSP I]) y de 1/500.000 para las formas leves. La supervivencia de estos pacientes roza los 10 años de edad si no se administra ningún tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La acumulación del heparán sulfato y dermatán sulfato en las diversas células y los tejidos del organismo da lugar a una patología crónica y progresiva (50) que cursa con manifestaciones multisistémicas, las más graves en sistema cardiovascular, huesos e intelecto. La expresión en el sistema cardiovascular afecta principalmente a los pacientes con la forma grave, que presentan una gran afectación de las válvulas cardíacas que puede dar lugar a miocardiopatía, arritmias y afectación coronaria e incluso la muerte. Las manifestaciones óseas tienen un inicio precoz; se observan disostosis múltiples, sobre todo en caderas y costillas. La detención del crecimiento ocurre alrededor de los 3 años, con deformaciones en la columna que pueden llegar a provocar una mielopatía cervical. Los huesos largos están acortados y la artrosis y la rigidez de las articulaciones son universales en estos pacientes. La inteligencia se encuentra muy afectada en la enfermedad grave pero es poco notable en los pacientes con el subtipo leve. Otras manifestaciones características son la pérdida de audición y la afectación de la orofaringe, lo que contribuye a la aparición habitual de apnea del sueño. Son bastante frecuentes la hipertriosis, la opacidad corneal, la hepatoesplenomegalia y la hidrocefalia (47).

DIAGNÓSTICO

La principal edad de diagnóstico de la MSP I corresponde a los 9 meses y la mayoría de los niños que sufren esta patología está diagnosticada antes de los 18 meses de edad. El diagnóstico de todas las MSP se realiza mediante pruebas específicas para la detección de las diversas manifestaciones clínicas y la medición de las concentraciones de GAG en la orina (48).

TRATAMIENTO

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), sea de médula ósea, sea de células de cordón umbilical, permite introducir enzimas con actividad normal en el paciente receptor que, gracias a los macrófagos, llegan a los lugares de depósito de los GAG. Este tratamiento, aunque no es curativo, permite modificar la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia en algunos niños. El éxito de esta técnica depende de la gravedad de la enfermedad y de la edad del niño en el momento del trasplante; se logra un gran éxito si se realiza antes de los 2 años (51). La TES resulta muy efectiva cuando se comienza en el inicio de la enfermedad. La administración de laronidasa a 100 UI/kg i.v. durante 4 horas/semana permite una disminución muy importante de las manifestaciones clínicas no centrales, ya que este fármaco no es capaz de atravesar la BHE. Requiere premedicación con antihistamínicos y antiinflamatorios. No se han observado efectos secundarios importantes, salvo la aparición de anticuerpos anti-IgG (47).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II (ENFERMEDAD DE HUNTER)

Es una enfermedad lisosomal provocada por un déficit de la enzima iduronato-2-sulfatasa que da lugar a la acumulación de los GAG dermatán sulfato y heparán sulfato. El déficit de esta enzima está producido por mutaciones en el gen *IDS* causadas por deleciones parciales o completas del gen, recombinaciones o mutaciones dentro del mismo, lo que da lugar a diferentes grados de actividad enzimática que causan los distintos fenotipos de la enfermedad. De esta forma la mutación c.1122C>T está asociada a un fenotipo atenuado (52), mientras que la deleción total del gen se asocia a un fenotipo grave, que cursa con afectación central (53). La transmisión de la enfermedad se produce ligada al cromosoma X, por lo que sólo la sufren los varones y las mujeres son portadoras. La prevalencia de mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) se encuentra entre 1/100.000 y 1/170.000

nacimientos de varones (54). La supervivencia para los pacientes está en torno a la primera o segunda décadas de la vida para las formas graves y el principio de la edad adulta para las leves (55).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Destacan las afectaciones neurológica, cardíaca y respiratoria. La primera es más predominante en la forma grave y da lugar a un deterioro cognitivo progresivo. En la forma leve la función cognitiva apenas se ve afectada, aunque, al igual que en la grave, existen graves alteraciones en el comportamiento (53). Las manifestaciones en el sistema cardiovascular se deben principalmente a que el corazón es anormal en la mayoría de estos niños, lo que resulta la principal causa de morbimortalidad. Las infecciones del tracto respiratorio superior constituyen el primer hallazgo en las MPS II. La acumulación de GAG provoca engrosamiento de la lengua y estrechamiento de la laringe, lo que da lugar a dificultades respiratorias que pueden provocar apnea del sueño y requerir traqueotomía. Hay que destacar también las afectaciones óseas, principalmente las causadas en las articulaciones, que producen unas contracturas en las falanges muy típicas de estos pacientes, así como el síndrome del túnel carpiano, el retraso en el crecimiento y la macrocefalia (55).

TRATAMIENTO

El de las manifestaciones clínicas es fundamentalmente sintomático. En los últimos años se ha comercializado la idursulfasa, enzima recombinante de la iduronato-2-sulfatasa, únicamente aprobada para pacientes mayores de 5 años y sin afectación comprometida del sistema respiratorio ni del SNC, ya que no atraviesa la BHE. La administración de idursulfasa es de 0,5 mg/kg mediante perfusión i.v. de 3 horas/semana. Se han descrito reacciones anafilácticas y otras relacionadas con la infusión que se pueden reducir con premedicación habitual. El TPH en estos pacientes es muy controvertido (56).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI O SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY

Es una patología autosómica recesiva causada por el acúmulo en los lisosomas de los GAG dermatán sulfato y condroitina sulfato debido al déficit de la enzima arilsulfatasa B (o *N*-acetilgalactosamina 4-sulfatasa). El gen que codifica esta enzima está situado en el cromosoma 5 (5q13-5q14) y las mutaciones en este cromosoma son responsables de una actividad enzimática ausente o disminuida. Según la actividad enzimática residual, se pueden diferenciar las (mucopolisacaridosis tipo VI (MPS VI) de evolución rápida y lenta, alcanzándose una supervivencia de 10-20 años en la forma rápida y superior a 30 años en la lenta. La prevalencia de esta enfermedad se sitúa alrededor de 1/43.200 y 1/150.000 nacimientos vivos (57).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son multisistémicas y progresivas, aunque se presentan en diferente grado de gravedad según la velocidad de evolución de la patología. Son características comunes a todos los pacientes baja estatura, dificultades en el movimiento, rigidez en las articulaciones, síndrome del túnel carpiano, opacidad corneal, compromiso de la función pulmonar y afectación cardíaca, que es la principal causa de muerte. En los pacientes con evolución rápida el crecimiento comienza a detenerse al año de edad y se anula entre los 3 y los 4 años, a la vez que pierde la movilidad (sobre los 10 años). Además presentan disostosis múltiple, destacando la desviación de la columna vertebral, que causa compresión medular con riesgo de parálisis, y la deformación de la cadera. Las manifestaciones más graves en la patología de evolución rápida son el compromiso pulmonar, producido por un estrechamiento del diámetro de los bronquios que da lugar a enfermedad pulmonar obstructiva, y la afectación cardíaca, que comienza en forma de valvulopatía y suele terminar en fallo cardíaco. En los pacientes de evolución lenta la enfermedad se hace evidente rozando la edad adulta debido a que los niveles acumula-

dos de GAG son menores, por lo que las manifestaciones clínicas resultan más leves. Todas las manifestaciones de la forma rápida están presentes, pero de forma más atenuada. En los pacientes con MPS VI la función cognitiva no se ve afectada (58).

TRATAMIENTO

Dentro del tratamiento de esta patología se contempla el TPH y la TES. En los últimos años se está estudiando la combinación de ambos. El TPH no se ha aplicado mucho en estos pacientes debido a los numerosos inconvenientes que conlleva, aunque en los casos en los que se ha hecho los resultados han sido buenos (67% de éxito). La TES se basa en la administración de galsulfasa a dosis de 1 mg/kg mediante una perfusión i.v. por vía central durante 4 horas, suministrando premedicación habitual. Este tratamiento, que goza de buen perfil de seguridad, permite una disminución en la progresión de la enfermedad y la mejora de los síntomas clínicos, excepto en ojos y articulaciones, donde la enzima no es capaz de llegar, como tampoco al SNC (57, 58).

Atención farmacéutica en las enfermedades raras

El papel del farmacéutico es indispensable para los pacientes que padecen ER ya que, como se ha reflejado a lo largo de todo el capítulo, uno de los principales problemas de estos pacientes es la dificultad de tratamiento, no sólo por la escasez de medicamentos destinados a ellos, sino también por la dificultad para conseguirlos. Esta tarea resulta especialmente importante cuando el paciente del que se trata es un niño, pues muchos de los medicamentos no están autorizados en pediatría, hay muy pocos estudios en este grupo de pacientes y las dosis comercializadas no permiten su administración directa, por lo que se necesita en muchas ocasiones la preparación de fórmulas magistrales para su tratamiento.

Se pueden clasificar en cuatro grupos las diferentes formas de obtención de un medicamento huérfano:

- Medicamentos de uso hospitalario: son los medicamentos huérfanos que están autorizados en España para el tratamiento de una ER y que se dispensan a través de las farmacias de los hospitales.
- Medicamentos extranjeros: son medicamentos huérfanos que están autorizados y comercializados en otro país para el tratamiento de una ER pero que no están disponibles en España. La autorización de uso y la dispensación se hace a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Medicamentos en situaciones especiales: este caso ocurre cuando el medicamento que se necesita no está autorizado para la enfermedad que se quiere tratar o cuando aún no se ha autorizado pero se encuentra en fases avanzadas de investigación. Si el medicamento está autorizado para otro fin, su obtención para la ER o cualquier otra patología no autorizada se realiza a través de los servicios de farmacia de hospital mediante un informe sobre su aplicación en la enfermedad de la que se trate, con el que la Dirección del hospital correspondiente autorizará o no su uso en dichas condiciones. En el caso de medicamentos en fase de investigación la autorización de uso la concede la AEMPS.
- Formulación magistral: consiste en la elaboración por parte de un farmacéutico de ciertas dosis de medicamentos o formas farmacéuticas no comercializadas. Tiene gran importancia en el tratamiento de pacientes con ER, donde alrededor del 50% corresponde a pacientes pediátricos, por lo que el farmacéutico tiene que adaptar el medicamento a las necesidades del niño, sea en composición, dosis, propiedades organolépticas o forma farmacéutica.

Debido a las características de estos medicamentos, sobre todo de los medicamentos extranjeros y de las fórmulas magistrales, la información al paciente sobre ellos (posología, modo de conservación, posibles efectos adversos, interacciones, etc.) constituye otro aspecto

donde el farmacéutico desempeña un papel fundamental, ya que estos medicamentos no incluyen información al paciente o prospecto y, si lo hacen, suele estar en otro idioma o no adaptado a las condiciones para las que las va a usar el paciente. Además, algunos de estos tratamientos son de administración intravenosa y gracias a la educación por parte de todos los profesionales sanitarios es posible su administración en el domicilio, lo que mejora enormemente la calidad de vida de estos pacientes.

Por otro lado, la cronicidad de este tipo de patologías y por consiguiente la prolongación del tratamiento durante toda su vida hace imprescindible la explicación tanto a la familia como al enfermo de la trascendencia de la medicación. Un seguimiento frecuente reforzando ese hecho en cada visita a la farmacia del hospital resulta fundamental a todas las edades, sobre todo en los jóvenes o adolescentes por el riesgo de incumplimiento.

Por último, la adquisición de estos medicamentos por los servicios de farmacia hospitalaria hace imprescindible una buena gestión de los recursos debido al elevado coste de muchas de estas especialidades y a la actuación en situación de desabastecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallego-Lago V. *Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos*. CombinoPharm-SEFH. Eds. Mayo, 2003.
2. Reglamento (CE) n.º 141/2000, del Parlamento Europeo y del Consejo, del 16 de diciembre de 1999. DOCE L18 del 22 de enero de 2000, sobre medicamentos huérfanos.
3. Reglamento (CE) n.º 847/2000, de la Comisión, del 27 de abril. DOCE L103 del 28 de abril, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y definición de los conceptos "medicamento similar" y "superioridad clínica".
4. García-Sánchez I, Páez Muñoz E. *La estrategia global comunitaria para enfermedades raras 2008-2011*. Observatorio de Salud en Europa de la Escuela Andalu-

za de Salud Pública, Granada; Informe Estratégico "La UE y el SSPA N.º 2-2009".

5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

6. Estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud. En: *Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud*. Ministerio de Sanidad y Política Social. Junio de 2009.

7. Kroiss S, Albisetti M. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency. *Biologics*. 2010; 4: 51-60.

8. Goudemand J. Hereditary thrombophilia due to congenital protein C deficiency. 2009. [Consultado el 28 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.orpha.net>.

9. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. [Internet]. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/con-saem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

10. Hoff WG, Ledermann SE, Waldron M, Trompeter RS. Early-onset chronic renal failure as a presentation of infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 483-4.

11. Puentes R, Ibáñez S, Solar E, Valenzuela A, Aracena M. Cistinosis nefropática infantil. *Rev Chil Pediatr*. 2000; 71: 122-7.

12. McDowell GA, Gahl WA, Stephenson LA, Schneider JA, Weissenbach J, Polymeropoulos MH, et al. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet*. 1995; 10: 246-8.

13. Romero E, Del Campo AB, Esteban R, Perán F. Colaboración interdisciplinaria en el diagnóstico y tratamiento de cistinosis nefropática. *Nefrología*. 2007; 27: 384.

14. Pintos G. Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosis. *Nefrología*. 2003; 23 Suppl 1: S60-70.

15. Frauca E, de la Vega A. Colestasis en el lactante. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición*. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion>.

16. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 28.

17. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4: 1.

18. Zubillaga DM, Blázquez CI, Mendoza BH, Fernández CR, Armentia SLL. Síndrome de Alagille y trasplante hepático. *Bol Pediatr*. 2008; 48: 276-8.

19. Navas V, Blasco J, Sierra C. Manejo del niño con hepatopatía crónica. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP*. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hepatopatia.pdf>.

20. Español T, Marco T, Hernández M. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protocolos de Inmunología Clínica y Alergología*. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. [Consultado el 26 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-inmunologia-clinica-y-alergologia>.

21. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. (eds.). *Principios de medicina interna*. Harrison. 16.ª ed. Madrid: S.A. McGraw-Hill/Interamericana de España; 2005.

22. Jara Vega P, Hierro Llanillo L. La enfermedad de Wilson: formas de presentación en la infancia. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29: 560-7.

23. Wiggelinkhuizen M, Tilanus M, Bollen C, Houwen R. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29: 947-58.

24. Brewer G. Novel therapeutic approaches to the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7: 317-24.

25. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007; 369: 397-408.

26. Pabón V, Dumortier J, Gincul R, Baulieux J, Ducerf C, Trépo C, et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32: 378-81.

27. Hoffman HM. Therapy of autoinflammatory syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 1129-38.

28. Horcada Rubio ML, Delgado Beltrán C, Armas Ramírez C. Trastornos autoinflamatorios: un nuevo concepto en síndromes de fiebre recurrente hereditaria. *An Med Interna*. 2004; 21: 143-7.

29. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13: 493-504.

30. Hancock EC, Cross HHJ. Tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2009*. N.º 3. Update Software: Oxford. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3. Art n.º CD003277. John Wiley & Sons: Chichester, UK). Disponible en: <http://www.update-software.com>.

31. Wisniewski CS. Rufinamide: A new antiepileptic medication for the treatment of seizures associated with

- Lennox-Gastaut syndrome. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 658-67.
32. **Ferrie CD.** Rufinamide: a new antiepileptic drug treatment for LennoxGastaut syndrome. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10: 851-60.
33. **Sheffer AL.** Hereditary angioedema: optimal therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 756-7.
34. **Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al.** Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 941-7.
35. **Nso Roca AP, Mora MF, De Murcia Lemauviel S, González de Dios J.** Angioedema hereditario: una entidad a recordar. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71: 376-7.
36. **Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T.** Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics.* 2007; 120: 713-22.
37. **Pedraz J, Dauden E, García-Diez A.** Manejo práctico del déficit de C1 inhibidor. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98: 240-9.
38. **Farkas H.** Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6: 18.
39. **Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W.** Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1497-1503.
40. **Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al.** 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6: 24.
41. **Germain DP.** Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.
2. **Calvo JAH.** Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología.* 2008; 1: 13-9.
43. **Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Barba Romero MÁ.** Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc).* 2006; 127: 481-4.
44. **Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE, et al.** Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med.* 2010; 12: 713-20.
45. **Cox TM.** Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics.* 2010; 4: 299-313.
46. **Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T.** Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis.* 2011; 46: 66-72.
47. **Lorne A, Clarke M.** Mucopolysaccharidosis Type I. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR (eds.). University of Washington: GeneReviews Seattle (WA); 1993. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Bookshelf ID: NBK1116 PMID: 20301295.
48. **Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA.** Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009; 123: 19.
49. **Muenzer J.** The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004; 144 Suppl 5: S27-34.
50. **Morell NA, Masip TC, Serra JD.** Mucopolisaccharidosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 241-5.
51. **Tolar J, Park IH, Xia L, Lees CJ, Peacock B, Webber B, et al.** Hematopoietic differentiation of induced pluripotent stem cells from patients with mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome). *Blood.* 2011; 117: 839.
52. **Muenzer J, Beck M, Eng C, Escolar M, Giugliani R, Guffon N, et al.** Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics.* 2009; 124: 1228-39.
53. **Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J.** Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2008; 10: 508-16.
54. **Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al.** Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28: 1011-7.
55. **Maurizio Scarpa M.** Mucopolysaccharidosis type II. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al (eds.). University of Washington: GeneReviews Seattle (WA); 1993. [Consultado en marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Bookshelf ID: NBK1116 PMID: 20301295.
56. **Araya K, Sakai N, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Hashii Y, et al.** Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 255-63.
57. **Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S.** Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 5.
58. **Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE.** Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007; 120: 405-18.