



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Cistinosis: Tratamiento de las enfermedades raras desde la  
farmacia comunitaria a través de un caso clínico**

CLARA LARGO VILLANUEVA  
TUTOR: JOSÉ ÁNGEL OTERO  
CONVOCATORIA: JUNIO 2018

## ÍNDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>3</b>
- <i>Palabras clave</i> .....	3
- <i>Abstract</i> .....	3
- <i>Keywords</i> .....	4
<b>2. Introducción.....</b>	<b>4</b>
- <i>2.1 Enfermedades raras y el farmacéutico</i> .....	4
- <i>2.2 Caso clínico</i> .....	7
-2.2.1 <i>Cistinosis</i> .....	8
-2.2.2 <i>Síndrome de Fanconi</i> .....	12
- <i>2.3 Medicamentos huérfanos</i> .....	13
- <i>2.4 Formulación magistral en pediatría</i> .....	15
- <i>2.5 Atención farmacéutica</i> .....	16
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>17</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>17</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>17</b>
- <i>5.1 Tratamiento</i> .....	17
- <i>5.2. Cystagon ®</i> .....	18
<b>6. Discusión.....</b>	<b>20</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>21</b>

## 1. RESUMEN

La enfermedad rara llamada **Cistinosis** asociada a **Síndrome de Fanconi**, es una enfermedad lisosomal minoritaria (incidencia estimada de 1/100000 a 1/200000 nacidos vivos). Hasta la aparición del tratamiento con cisteamina, considerado medicamento huérfano, conducía al fallo renal terminal en la primera década de la vida. Dicha enfermedad fue diagnosticada a uno de los pacientes en edad infantil que acudían a una oficina de farmacia entre febrero y abril del año 2018 en la Comunidad de Madrid. Tanto el diagnóstico definitivo, como la instauración y el inicio del tratamiento y los primeros síntomas de estabilización ocurrieron en dicho periodo. El reto que supuso el seguimiento y la orientación a los padres del paciente en su camino hacia el diagnóstico definitivo y el inicio del tratamiento motivaron el tema del presente trabajo, en el que se ha intentado dar una visión global del abordaje de las enfermedades raras desde la farmacia comunitaria (que en su conjunto afectan actualmente a 1 de cada 100000 personas en la UE, habiéndose convertido en una población de referencia que acude de forma periódica a las oficinas de farmacia); el medicamento huérfano en el contexto de la UE y las dificultades de los pacientes en su acceso al tratamiento de estar éste disponible; el papel de la formulación magistral (centrada en pediatría) rellenando huecos terapéuticos e individualizando el tratamiento de estos pacientes, así como de la complejidad de la atención farmacéutica en dichas enfermedades desde la perspectiva del farmacéutico comunitario.

### **PALABRAS CLAVE**

*Enfermedad rara, caso clínico, Cistinosis, síndrome de Fanconi, medicamento huérfano, formulación magistral, paciente pediátrico, atención farmacéutica.*

### **ABSTRACT**

The rare disease called cystinosis associated with Fanconi syndrome is a minority lysosomal disease (estimated incidence of 1/100000 to 1/200000 live births). Until the appearance of treatment with cysteamine, considered an orphan drug, it led to terminal renal failure in the first decade of life. This disease was diagnosed to one of the patients in childhood who went to a pharmacy office between February and April 2018 in the Community of Madrid. Both the definitive diagnosis, the initiation and the beginning of the treatment and the first symptoms of stabilization occurred in that period. The challenge posed by the follow-up and orientation to the patient's parents on their way to the definitive diagnosis and the beginning of the treatment motivated the theme of this work, in which an attempt has been made to give a global vision of the approach to rare diseases from the community pharmacy (which as a whole currently affects 1 in every 100,000 people in the EU, having become a reference population that regularly visits pharmacies); the orphan drug in the context of the EU and the difficulties of the

patients in their access to the treatment if this is available; the role of the master formula (focused on pediatrics) filling therapeutic gaps and individualizing the treatment of these patients, as well as the complexity of pharmaceutical care in these diseases from the perspective of the community pharmacist.

## KEYWORDS

*Rare disease, clinical case, cystinosis, Fanconi syndrome, orphan drug, formulation master, pediatric patient, pharmaceutical care.*

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Enfermedades raras y el farmacéutico

El término “**enfermedades raras**” se acuñó en la década de los sesenta del siglo pasado cuando diferentes autores llamaron la atención sobre diferentes enfermedades metabólicas hereditarias poco comunes y los problemas que éstas tenían.

Según la Unión Europea (UE), se entiende por Enfermedades Raras todas aquellas enfermedades “...*que pueden ser mortales o provocar un debilitamiento crónico del paciente y que debido a su escasa prevalencia, requieren esfuerzos combinados para tratarlas. A título indicativo, se considera una prevalencia escasa cuando es inferior a 5 casos por 10000 personas en la comunidad*”. [1]

Según los datos ofrecidos por la Comisión Europea de Salud Pública, las **enfermedades consideradas raras**, afectan en su conjunto actualmente a 1 de cada 100000 personas en la UE lo que supone entre un 6 a un 8% del total de la población europea (aproximadamente 27-36 millones de personas) [2], y de ellos, 3 millones en España (con o sin diagnóstico establecido). [3] Aunque la estimación sobre la prevalencia más fiable de la que se dispone en España proviene del estudio ENSERio promovido por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), que establece que el número de personas con enfermedades raras (diagnosticadas) se sitúa entre 787.007 y 839.648 personas. [4]

Las enfermedades raras son un problema de salud y de interés social, pues a pesar de su baja prevalencia –con frecuencia variable entre las diferentes enfermedades- en la mayoría de los casos se trata de trastornos crónicos, graves y discapacitantes que aparecen a edades tempranas de la vida y en la edad adulta. En muchas ocasiones estos pacientes necesitan una atención que va más allá de la clínica específica ofrecida desde un servicio especializado. Esta atención debe plantearse en el contexto del manejo global en el que participan pediatras o médicos de familia en la atención primaria, o en las diferentes especialidades, enfermería, fisioterapia, farmacia, servicios sociales y apoyo psicológico.

Se estima que el 80% de las enfermedades raras son genéticas, mayoritariamente monogenéticas y siguen las leyes de la herencia mendeliana. [4] Esto significa que la causa principal radica en la mutación genética en los casos autosómicos dominantes ligados al cromosoma X y mitocondriales, y a dos mutaciones en los casos autosómicos recesivos, en las que las personas portadoras en heterocigosis de una única mutación recesiva suelen ser sanas y desconocen su condición de portadores a no ser que tengan un hijo afectado con una pareja que también sea portadora de una mutación en el mismo gen. Todo ello contribuye a la distribución aleatoria de la enfermedad, pudiendo haber casos en cualquier lugar, sin que se concentren en un área concreta a no ser que haya un aislamiento de la población. Esta dispersión por la geografía hace que no sea fácil implementar actuaciones específicas, lo que puede ofrecer a las oficina de farmacia comunitaria la oportunidad de desarrollar su faceta más profesional y sanitaria con los pacientes de enfermedades raras, puesto que las necesidades socio-sanitarias de estas personas hace que puedan encontrar un apoyo en las farmacias, que tienen una labor fundamental en cuanto al consejo farmacéutico, farmacovigilancia y seguimiento de los tratamientos. [5]

Según el estudio de Agustín Huete García del Departamento de Sociología y Comunicación de la Universidad de Salamanca [4] en el que se recogían las características de la población con enfermedades raras que acude a las oficinas de farmacia, realizado mediante una encuesta impulsada por el Colegio de Farmacéuticos de Sevilla y su Fundación de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras con 500 cuestionario válidos, mostraba que:

- 9 de cada 10 personas con enfermedad rara que acuden a la oficina de farmacia comunitaria tienen un diagnóstico confirmado, aunque la dispersión diagnóstica era muy amplia (más de un centenar de patologías distintas).
- De los pacientes que disponen de tratamiento, la mayoría (89%), era de larga duración y sin fecha de finalización. Un 16% de todos ellos además reconocía no recibir el tratamiento que precisaba.
- La farmacia comunitaria era la fuente mayoritaria de obtención de productos farmacéuticos y/o sanitarios (93%), aunque un 28.8% de estos pacientes acudía además a centros sanitarios a obtener dichos productos. Casi un 5% de los pacientes admitía que obtenía medicamentos y otros productos sanitarios por otras vías (establecimientos, Internet...)
- En torno a un 80% de los pacientes con enfermedad rara acude al menos una vez al mes a la Farmacia, lo que les convierte en una población de referencia.

- En la farmacia adquieren medicamentos de fabricación industrial (82%). Todos estos pacientes también demandan: dermofarmacia (20%), nutrición y alimentación (18%), fórmulas magistrales (16%).
- Un 30% de todos los pacientes con enfermedades raras manifestó demandar además servicios de asesoramiento e información, muchas veces no vinculados a la dispensación de producto alguno.
- Un 18.4% de los pacientes utilizó en algún momento medicamentos adquiridos en el extranjero, otro 12.8% de los pacientes medicamentos huérfanos y otro 10 % de ellos medicamentos de uso compasivo.
- Al menos uno de cada tres pacientes con enfermedades raras reconoce experimentar dificultades para obtener los medicamentos relacionadas con el precio, la falta de existencias o la no comercialización de los productos.
- El impacto económico que supone para el 52.4% de los pacientes estaba en torno al 10-25% de los ingresos del hogar (siendo la adquisición de fármacos y productos sanitarios el 78.8% de dicha cantidad). [4]

El estudio concluía afirmando que, en general, la población con enfermedades raras que acude a las oficinas de farmacia posee ya un diagnóstico preciso de su enfermedad mientras que la población aún no diagnosticada permanece invisible a los servicios que presta la red de farmacias comunitarias. Resultaba relevante, además, la frecuencia con la que dicha población acude a las oficinas de farmacia demandando no solo medicamentos si no también servicios de orientación, asesoramiento e información. Se trata por ello de una población que necesita intensamente del rol del farmacéutico comprometido con las necesidades del paciente relacionadas con el uso de los medicamentos, la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico.

La mayoría de los **colegios farmacéuticos** llevan a cabo iniciativas que indican su compromiso hacia los pacientes con enfermedades raras. Es el COF sevillano el más activo a éste respecto, aunque las farmacias gallegas a través de los cuatro colegios y la Conserjería de Sanidad han participado recientemente en la campaña solidaria “*Apoyo a las enfermedades raras. Puede ser mágico gracias a ti*”; el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid renovó en 2015 por tercer año consecutivo el convenio para desarrollar el programa “*En Enfermedades raras sumamos todos*” con diversas fundaciones. Por su parte el Colegio de Farmacéuticos de Vizcaya puso en marcha con FEDER una campaña informativa en las farmacias. Asimismo, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) pone a disposición de los profesionales información con el fin de mejorar la formación e información sobre estas enfermedades. [5]

## 2.2. Caso clínico

Entre febrero y marzo de 2018 llega a la oficina de farmacia una consulta de la madre del paciente refiriendo que su hijo (**varón de 18 meses**) sufre una marcada **poliuria (especialmente nocturna) y polidipsia** que su pediatra atribuye a un cuadro de ansiedad recomendando la retirada del agua a partir de cierta hora de la tarde-noche. La madre refiere además que su hijo “no crece”, **el niño presenta una delgadez marcada y una talla inferior a sus coetáneos evidente, así como cierta letargia**. El niño pesa 8.2kg y mide 78cm. Hace poco, además, ha sufrido una otitis importante con supuración.

Ante los síntomas, se sospecha una posible diabetes y se sugiere a la madre acudir a su médico. A finales del mes de marzo, y tras un ingreso hospitalario de varios días, regresa la madre del paciente con el informe médico en el que se diagnostica **Síndrome de Fanconi** a la espera del resultado definitivo.

	Valores paciente	Valores Normales
Na (mmol/l)	135	135-145
K (mmol/l)	3.4	3.5-5.5
PTH (pg/ml)	150	14-72
Ca (mg/dl)	8.8	8.5-10.5
P (mg/dl)	2.8	3.8-6.2
Mg (mg/dl)	1.7	1.3-2.7
Fosfatasa alcalina (U/L)	322	46-116
pH	7.35	7.33-7.42
Glucosa (mg/dl)	77	60-100
Creatinina (mg/dl)	0.30	0.7-1.3
Urea (mg/dl)	14	20-50

Tabla 1: Parámetros Bioquímicos del paciente

	Valores paciente	Valores Normales
EF Ácido úrico (%)	32	8
EF Urea (%)	107	50
EF Mg (%)	4.7	3
EF Fosfato (%)	35	20
EF Ca (%)	Normal	0.8
Ca/Creatinina	Indetectable	0.08-0.16

Tabla 2: Parámetros de excreción urinaria del paciente

A principios de abril se confirma el diagnóstico de **Síndrome de Fanconi** y cierta hipotonía que hace necesaria rehabilitación y se mantiene a la espera de confirmación de **Cistinosis** con las pruebas pertinentes.

El diagnóstico de **Cistinosis** se confirma más tarde ese mismo mes pese a no haber aún cristales de cistina depositados en la córnea (signo característico para el diagnóstico).

### 2.2.1. Cistinosis

**La cistinosis es una enfermedad lisosomal minoritaria**, hasta hace poco sin tratamiento lo que conducía al fallo renal terminal en la primera década de la vida. La aparición del tratamiento específico con **cisteamina**, fármaco que ha de mantenerse de por vida, ha cambiado esta situación y la esperanza de vida de los pacientes con cistinosis ha aumentado hasta más allá de la cuarta década de la vida. [6]

La incidencia estimada de la cistinosis es de 1/100000 a 1/200000 nacidos vivos, siendo el 95% de los casos de la forma infantil. [7] El mapa actual de la cistinosis en España se compone de 56 pacientes atendidos en 22 centros hospitalarios, de los cuales un 50% son adultos y un 16% adolescentes. El 57% de estos pacientes son transplantados renales. [6]

La cistinosis es una **enfermedad hereditaria autosómica recesiva** causada por mutaciones con pérdida de función del **gen CTNS (cromosoma 17p13)** que codifica la **cistinosina**. El gen implicado (CTNS) localizado en 17p13, está formado por 12 exones de los cuales los dos primeros exones son no codificantes y los 10 restantes se encargan de codificar la síntesis de la proteína de la membrana lisosomal “cistinosina”, que se compone de 367 aminoácidos con 7 dominios transmembranosos, un extremo terminal NH<sub>2</sub> intracitoplasmático compuesto de 128 aminoácidos y una terminal COOH extracitoplasmática de 10 aminoácidos. La integración de esta proteína en la membrana de los lisosomas requiere de un segmento GYDQL (en el extremo COOH) y de un segmento YFPGA en el quinto dominio transmembranoso. Tanto el GYDQL, como el YFPGA son absolutamente necesarios para que la cistinosina se dirija e integre en la membrana lisosomal, además para que la cistinosina realice su función necesita de la presencia en la membrana de una H-ATPasa que acidifica el interior de los lisosomas. Se han descrito más de 50 mutaciones diferentes, pero más del 40% de los pacientes con cistinosis presentan una delección de 57 kb. [8]

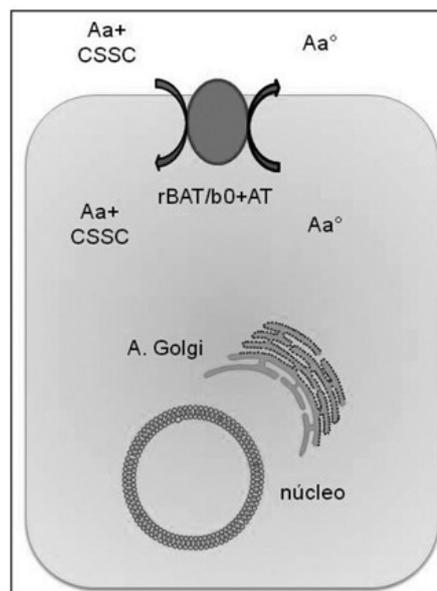
Como decíamos, la **cistinosina** es una proteína transmembranosa específica para el transporte de L-cistina desde el lisosoma al citoplasma celular. Su ausencia produce un depósito progresivo de cistina intralisosomal que es el principal diagnóstico de la enfermedad. El resultado es la formación y depósito progresivo de cristales de cistina en todos los tejidos del organismo, especialmente en el tejido renal y ocular. El aumento de la concentración lisosomal

de cistina se asocia al aumento de la apoptosis celular y al estrés oxidativo, además de a alteraciones en el metabolismo del glutatión y del ácido araquidónico, así como a mecanismos de tipo inflamatorio y de sobrecarga endoplásmica que conducen a la muerte celular [6] Si bien, los mecanismos por los que la acumulación de cistina acaba por producir la muerte celular son poco conocidos aún. [8]

La enfermedad es multisistémica, siendo el riñón y los ojos los primeros afectados. Se han descrito las siguientes variedades clínicas [7]:

- *Cistinosis nefropática infantil (OMIM#2198000), el subtipo más grave. (95% de los casos)*
- *Cistinosis nefropática juvenil (OMIM#219900), el menos severo. (<5% de los casos)*
- *Cistinosis no nefropática o del adulto (OMIM#219750), de afectación ocular exclusiva.*

Centrándonos en la **Cistinosis nefropática infantil**, los primeros **signos clínicos** aparecen entre los 3 a 6 meses de vida, son **poliuria, polidipsia, acompañados de anorexia, vómitos, deshidratación, estreñimiento y un cuadro acusado de retraso en el crecimiento** causado por alteraciones graves en la capacidad de reabsorción de los túbulos proximales con alteraciones graves del equilibrio hidroelectrolítico (**síndrome de Fanconi, que se trata en el siguiente apartado**). Se observa además raquitismo hipofosfatémico, con deformidades óseas.



**Figura 1.** Transporte de aminoácidos dibásicos y de cistina a través del polo apical de una célula del túbulo proximal renal. Aa+, aminoácido dibásico; Aa°, aminoácido neutro; CSSC, cistina.

Imagen 1 [9]

La **afectación ocular** causada por los depósitos de cistina en la córnea y la conjuntiva, es la responsable de la fotofobia que suele aparecer a partir de los tres años de edad. Los depósitos de cistina en varios órganos provocan, de forma progresiva, nuevas manifestaciones como

hipotiroidismo, hipogonadismo e infertilidad masculina, diabetes insulino dependiente, hepatoesplenomegalia con hipertensión portal, debilidad muscular y atrofia, disfunción faríngea y oral, afectación cerebral con dificultades en el habla y en la marcha. [6]

En ausencia de tratamiento específico, a partir de los dos años de edad, se produce una afectación glomerular progresiva con descenso del filtrado glomerular y aumento de la creatinina plasmática a partir de los 4-6 años con evolución a enfermedad renal crónica avanzada. Suele atenuarse el **síndrome de Fanconi**, por lo que se pueden reducir los suplementos electrolíticos pero la enfermedad sin tratamiento progresa a insuficiencia renal en fase terminal antes de los 10 años de edad. En pacientes tratados con **cisteamina** (tratamiento farmacológico específico) la insuficiencia renal terminal se retrasa hasta los 13 años de media e incluso después de la adolescencia. [6] Sería entonces necesario el tratamiento con diálisis y el trasplante renal, ya que las células del injerto no portan el defecto lisosomal y por ello la enfermedad no recurre en el órgano transplantado. La edad media del paciente con cistinosis con trasplante renal es de 13.8 años. [6]

La afectación ocular en la cistinosis es universal, de hecho, **la presencia de cristales de cistina en la córnea es un criterio diagnóstico de la enfermedad**, aunque su ausencia durante el primer año de vida no descarta la patología en el paciente. El depósito de cristales en la córnea es la manifestación más precoz de la cistinosis, estando ya presentes en niños de pocos meses de vida. En el inicio se depositan en capas superficiales de la córnea pero van afectando progresivamente a todas las capas y a toda la extensión de la córnea produciendo con el tiempo fotofobia, alteración en la sensibilidad corneal, edema y disminución de la agudeza visual. Se depositan además en otras estructuras oculares degenerando los fotorreceptores (especialmente los bastones) u ocasionando patologías como el ojo seco. [6]



Imagen 2: La cistinosis causa afectación ocular por depósito de cristales de cistina en la córnea [10]

**El retraso en el crecimiento constituye un síntoma clásico de cistinosis.** [6] El mecanismo es multifactorial, aunque se relaciona con la severidad del síndrome de Fanconi. La acidosis metabólica, hiponutrición, pérdidas digestivas y renales aumentadas y la enfermedad renal crónica conducen a un hipocrecimiento que puede ser muy severo, unido a alteraciones

endocrinas y raramente un déficit en la producción de la hormona de crecimiento. La administración precoz de GH mejora la talla, aunque la respuesta es menor que en otras enfermedades renales crónicas debido a que la cistinosis desarrolla una enfermedad ósea caracterizada por depósitos de cristales de cistina en el hueso, mineralización deficiente y raquitismo de origen renal.

Las manifestaciones endocrinas se producen por destrucción de las glándulas afectadas por cristales de cistina. El hipotiroidismo primario y la diabetes mellitus son las alteraciones más frecuentes. Además del hipogonadismo primario y la infertilidad constante en los varones, aunque no en las mujeres en donde este hipogonadismo no es prevalente. [6]

La cistinosis presenta riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (dislipemia, calcificación vascular, hipertensión arterial y riesgo de aneurisma), así como de afectación neurológica (miosis progresiva isquémica, epilepsia, ictus, encefalopatías, cefalgia, ataxia, trastornos de la marcha, deterioro mental y alteraciones neurocognitivas...) Además la cistinosis presenta sintomatología no específica en el aparato digestivo, el hígado, la piel y la médula ósea. [6]

**Los signos guía del diagnóstico clínico son el síndrome de Fanconi severo y la detección de cristales corneales**, mientras que el **diagnóstico bioquímico** se basa en la **detección de trastornos electrolíticos del equilibrio ácido-base y eventualmente de la función renal característicos del síndrome de Fanconi**. Un **análisis bioquímico específico** consiste en la **detección de los niveles de cistina intraleucocitarios** totales mediante técnicas de cromatografía líquida de alta precisión –espectometría de masas en tándem (HPLC-MS/MC) en muestra de granulocitos que es una técnica más sensible-. El **diagnóstico molecular** servirá para confirmar la cistinosis mediante la detección de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen CTNS. [6]

Al tratarse de una **enfermedad genética autónoma recesiva**, la probabilidad de una familia con un hijo afectado, de tener un segundo hijo con cistinosis es del 25%.

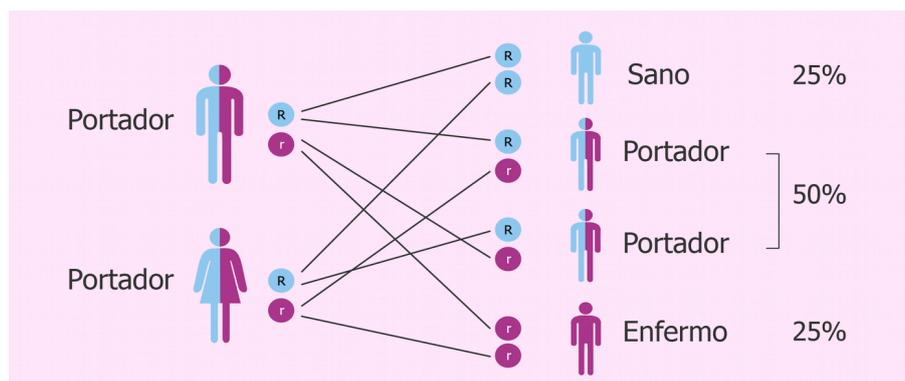


Imagen 3: Herencia autónoma recesiva [11]

Por ello se aconseja **pedir consejo genético** mediante técnicas de diagnóstico prenatal y selección de embriones, así como el estudio genético previo de los padres. Por otro lado, las mujeres afectadas por cistinosis, tienen unas probabilidades muy bajas de tener un hijo afectado. Los varones con cistinosis son universalmente estériles. [6]

### 2.2.2. Síndrome de Fanconi

Como se ha visto en el apartado anterior, el síndrome de Fanconi caracteriza la cistinosis nefropática infantil. El **síndrome de De Toni-Debré-Fanconi**, o simplemente el **síndrome de Fanconi**, consiste en una **disfunción múltiple del túbulo proximal**, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y, frecuentemente, bicarbonato. Clínicamente se traduce en glucosuria, acidosis tubular renal proximal, aminoaciduria generalizada no específica e hiperfosfaturia. También ocurre con frecuencia proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, conservación inadecuada de sodio y potasio, e incapacidad para conservar la orina, con poliuria y polidipsia. [8]

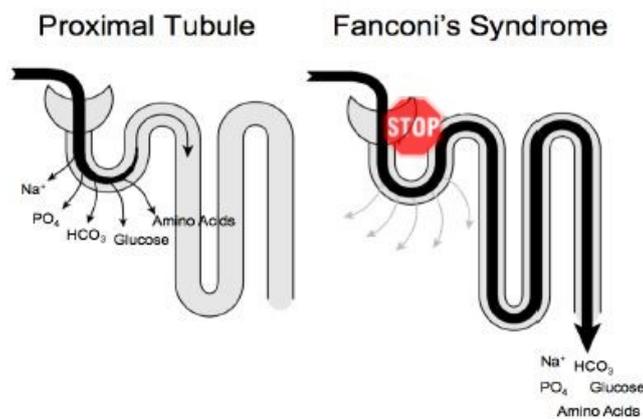


Imagen 4: Esquema filtración en el túbulo proximal y filtración con Síndrome de Fanconi [12]

El conocimiento de la **fisiopatología del síndrome de Fanconi** es limitado pero parece depender de un trastorno metabólico de la célula tubular proximal que interfiere con la función de una serie de transportadores sodio-dependientes de la membrana luminal: intercambiador sodio-hidrógeno (NHE-3), cotransportador sodio-glucosa (SGLT2), cotransportador de sodio-fosfato (NTP2a), cotransportador de cistina y aminoácidos dibásico (rBAT), etc. O de la membrana basolateral: cotransportador de sodio-bicarbonato (NBC-1), transportador de glucosa (GLUT2), etc. Parece existir una incapacidad para mantener el gradiente de sodio entre luz tubular e interior de célula tubular proximal, debido a una alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial con disminución de la cantidad de ATP intracelular y alteración secundaria de la actividad de las ATPasas. La presencia de proteinuria de bajo peso molecular refleja también la existencia de una anomalía en el proceso de endocitosis/exocitosis de los componentes de la membrana luminal del túbulo proximal. [8]

Las **manifestaciones clínicas** dependen del grado de la afectación tubular y de la etiología del síndrome, aunque los rasgos clínicos son comunes. El cuadro clínico refleja **retraso de crecimiento, raquitismo, osteoporosis, poliuria (que produce fiebre y deshidratación), debilidad muscular, hipofosfatemia y normocalcemia**. También, a nivel bioquímico, se observa elevación de la fosfatasa alcalina, acidosis hiperclorémica e hipocalcemia en el perfil sanguíneo. El estudio urinario muestra glucosuria, proteinuria (con predominio de la albúmina), hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia e hiperuricosuria. El pH de la orina se sitúa alrededor o por encima de 6, con cifras de excreción de acidez titulable y de amonio cuando se produce una estimulación ácida importante, lo que es característico de la acidosis tubular renal proximal. El umbral de absorción de bicarbonato se encuentra disminuido, mostrando reabsorción tubular insuficiente. Se produce pérdida renal de sodio, con hiponatremia moderada. La hipercalcemia no es constante. Puede existir además un defecto en la concentración urinaria. [8]

Tubulopatía	Bioquímica en sangre	Bioquímica en orina	Otros
Síndrome de de Toni-Debré-Fanconi (cistinosis, síndrome de Lowe)	PO <sub>4</sub> ↓ CO <sub>3</sub> H ↓ Ácido úrico ↓ K ↓	TRP ↓ Ca ↑ EFNa ↑ EFK ↑ EFúrico ↑ CO <sub>3</sub> H ↑ V/GFR ↑ Glucosuria Aminoaciduria	Calcitriol normal o ↓

PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>; PTH: parathormona; Tm: capacidad tubular máxima de reabsorción; TRP: tasa de reabsorción de fosfato; V/GFR: volumen urinario correspondiente a 100 ml de filtrado glomerular.

Imagen 5: Bioquímica del síndrome de Fanconi [13]

### 2.3. Medicamentos huérfanos

Dentro del marco de la Unión Europea se entiende por «**Medicamento Huérfano**» aquel *producto destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad grave y crónica que no afecte a más de 5 personas/10.000, que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria y que los beneficios sean significativos para las personas afectadas por la enfermedad de que se trate.* [3]

La política de Medicamentos Huérfanos de la UE se recoge en el **Reglamento (CE) n°141/2000 de diciembre de 1999**, en donde se creaba un procedimiento comunitario para la designación de los medicamentos huérfanos y un sistema de incentivos destinado a promover la inversión de las compañías farmacéuticas en la investigación, desarrollo y comercialización

de dichos fármacos. Se creó además el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) dentro de la EMEA. [3]

En España, la Ley 29/2006 del 26 de julio de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios hace mención en el Artículo 2, Garantías de abastecimiento y dispensación, a los medicamentos huérfanos: *“El Gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, importación, distribución y dispensación”*. [3]

En los últimos años se han comercializado en España 36 medicamentos huérfanos, el 87% de los autorizados por la Comisión Europea. Del mismo modo la utilización de medicamentos no autorizados en España y denominados “de uso compasivo” queda reflejado en el Artículo 24 de la citada Ley 29/2006. [3]

En la actualidad los medicamentos huérfanos representan entre un 6-9% del gasto farmacéutico en los países desarrollados. [14]

Las oportunidades terapéuticas son por tanto, y en general, escasas y poco eficaces puesto que el desarrollo de medicamentos huérfanos presenta, además de las complicaciones económicas ya vistas, otras complicaciones como son la obtención de evidencias suficientes sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos sobre los pacientes con una enfermedad rara debido a problemas para poder desarrollar ensayos clínicos en forma y número adecuados. [3]

Según la ley 29/006 y dadas las características de los medicamentos huérfanos, serán los **Servicios de Farmacia Hospitalaria**, y en concreto el farmacéutico del hospital, quienes tengan un papel clave en términos de gestión, dispensación e información de estos medicamentos a todos los profesionales sanitarios.

La dispensación de medicamentos extrahospitalarios ha crecido exponencialmente en los últimos años produciendo la apertura de **Consultas de Atención Farmacéutica a pacientes externos (CAF)**. Las CAF tienen como objetivo la dispensación de medicamentos y productos sanitarios, estableciendo un seguimiento en cada caso y desarrollando estrategias de información y educación sanitaria promoviendo el uso racional de los medicamentos. En las CAF no solo se dispensan especialidades farmacéuticas de uso hospitalario, también se dispensan medicamentos de uso compasivo, ensayos clínicos, medicamentos extranjeros y también, los medicamentos huérfanos. [15]

Aunque un elevado porcentaje de los citados medicamentos huérfanos serán de uso hospitalario y por lo tanto quedarán fuera de la actividad del farmacéutico en la oficina de farmacia al suministrarse estos en los servicios de farmacia hospitalaria, la corporación farmacéutica en algunas comunidades autónomas ha reivindicado que los medicamentos de uso

hospitalario puedan ser dispensados por las oficinas de farmacia bajo determinadas condiciones, sin embargo, no parece que la Administración haya tomado en consideración la propuesta. [16]

Al ser la legislación de medicamentos huérfanos estadounidense anterior a la europea en más de una década, se encuentran en las farmacias españolas más de 100 medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de enfermedades minoritarias, de todos ellos unos 50 pueden dispensarse a través de las farmacias comunitarias con receta médica o son de diagnóstico hospitalario. Sin embargo, hay un gran número de medicamentos no considerados huérfanos que son útiles en el tratamiento de enfermedades raras o que son utilizados en el tratamiento de dichas enfermedades junto al medicamento huérfano, disponibles en las oficinas de farmacia. [16]

#### **2.4. Formulación magistral en pediatría**

La **formulación magistral** juega un papel importante en el tratamiento de las enfermedades raras. Siendo el caso clínico que nos ocupa sobre un paciente pediátrico, este apartado se centrará en las peculiaridades de la formulación magistral en pediatría.

Según la OMS, más de la mitad de los niños en países desarrollados reciben medicamentos cuyas dosis están preparadas para adultos y más del 70% de los medicamentos comercializados no incluyen datos pediátricos suficientes. Es más, en una consulta realizada a diversos hospitales que elaboraban formulas magistrales pediátricas se puso de manifiesto que 92 de los principios activos y excipientes para elaborar dichas fórmulas no tenían indicación aprobada en pediatría, a pesar de que un 22% de los pacientes necesitó de la formulación magistral por no existir presentaciones adecuadas a la edad pediátrica. [17]

Es por ello que la formulación magistral juega un papel fundamental en el ámbito pediátrico al permitir, en parte, **resolver lagunas terapéuticas**, elaborar dosificaciones o formas farmacéuticas diferentes a las comercializadas de forma **individualizada**, es decir, adaptándose completamente a las necesidades y peculiaridades del paciente, en este caso, el niño.

Por otro lado, gran parte de las enfermedades raras se diagnostican en edad pediátrica y son por ello numerosas las fórmulas magistrales realizadas con principios activos de medicamentos denominados huérfanos. [17]

La elaboración de las fórmulas magistrales solo puede llevarse a cabo en **Oficinas de Farmacia y Servicios Farmacéuticos legalmente establecidos** previa correcta prescripción del médico, punto que crea situaciones comprometidas debido a la ausencia de indicaciones autorizadas para la población pediátrica, recurriendo en ocasiones al uso compasivo (gestión restringida al ámbito hospitalario). El farmacéutico debe validar la eficacia y la seguridad de

los excipientes y los principios activos de la fórmula magistral, además de comprobar incompatibilidades o inestabilidades farmacodinámicas y/o farmacocinéticas entre sus componentes o con el resto de la medicación del niño. Muchas de estas validaciones así como el control de calidad (y la fecha de caducidad) vienen recogidas en los PNT (Procedimientos Normalizados de Trabajo) del **Formulario Nacional**, aunque en la actualidad solo el 26% de las formulaciones magistrales tienen un PNT [18], especialmente las fórmulas magistrales a partir de principios activos de uso *off-label* lo que obstaculiza la preparación en oficinas de farmacia de formulas prescritas en el ambiente hospitalario dificultando la accesibilidad al tratamiento pediátrico tras el alta.

### **2.5. Atención Farmacéutica**

Se define como “**Atención Farmacéutica**” el proceso colaborativo para la provisión responsable de terapia farmacológica a un paciente considerado individualmente, cuyo objetivo es buscar, prevenir y resolver problemas relacionados con medicamentos para tratar de alcanzar los resultados de salud esperados y mantener o mejorar la calidad de vida del paciente. Supone la cooperación con el médico y con otros profesionales sanitarios para prevenir enfermedades, evitar la farmacoterapia innecesaria, mejorar la efectividad del tratamiento, reducir y controlar los posibles efectos adversos y toxicidades y con ello disminuir las consultas médicas y a emergencias (y el coste derivado de ellas) y aumentar la adherencia al tratamiento. [18]

Otro aspecto de la atención farmacéutica incluiría el “**Seguimiento Farmacoterapéutico**” definido como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales de la salud con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. [19]

Tanto la atención farmacéutica como el seguimiento farmacoterapéutico tienen como intención primera el que desde la oficina de farmacia se pueda tener un trato más cercano con el paciente en el que se prime el conocimiento de la persona enferma sobre el conocimiento de la enfermedad (sin descuidar el conocimiento de ésta) con un enfoque distinto al que generalmente se tiene en los servicios de Atención Primaria o en los de la Atención Especializada en donde se prima el conocimiento de la enfermedad y no del paciente, salvo excepciones. [3]

### 3. OBJETIVOS

- Seguimiento de un **caso clínico** diagnosticado de **Cistinosis con síndrome de Fanconi** desde una oficina de farmacia de la Comunidad de Madrid.
- Conocimiento de la problemática y el panorama actual de los **medicamentos huérfanos** haciendo especial mención al medicamento **Cystagón®** empleado en el tratamiento de la cistinosis.
- Conocimiento del papel de la **formulación magistral en pediatría** así como en enfermedades raras.
- Ofrecer perspectivas en cuanto al **abordaje de una enfermedad rara desde la farmacia comunitaria**.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha contado con la **colaboración de los padres del paciente** que aportaron toda la documentación en forma de informes médicos y a quienes se les ha ido realizando diferentes entrevistas según evolucionaba primeramente el diagnóstico hasta obtener el definitivo así como el tratamiento una vez instaurado. A partir de estos informes se ha revisado la literatura sobre la cistinosis, el síndrome de Fanconi, el medicamento huérfano y la formulación magistral en pediatría a partir de varias fuentes documentales incluidas en la bibliografía así como diferentes enlaces de interés en Internet también incluidos.

### 5. RESULTADOS

#### 5.1. Tratamiento.

En primera instancia, al paciente se le prescribe **Etalpa®** 2mcg/ml/día (vitamina D), **fosfato monobásico** y una **fórmula magistral de cloruro potásico 264mg/ml** que se procede a elaborar siguiendo indicación médica y a la que ha de añadirse un edulcorante de fresa (previa comprobación de la estabilidad de la solución) al no tolerar el paciente el sabor salado de la fórmula y que ha de prepararse periódicamente cada 15 días según caducidad.

En la siguiente visita a la oficina de farmacia, si bien la poliuria y la polidipsia no han desaparecido, el niño está visiblemente más animado y ha crecido y había ganado peso en apenas unas semanas (Talla 79cm y peso 9.1kg), se observa cierta mejoría en los parámetros analíticos sin llegar a normalidad. Se comenta con la madre sobre el correcto uso de absorbentes, se le abre una ficha de seguimiento y se le ofrece información de la cistinosis y del síndrome Fanconi, facilitando datos de asociaciones de pacientes y de servicios sociales de utilidad.

Una vez confirmado el diagnóstico de Cistinosis, se instaura el tratamiento con el medicamento huérfano Cystagon® (mercaptamina –cisteamina-) que al presentarse únicamente en cápsulas, ha de adecuarse tanto su dosis como su forma farmacéutica al paciente mediante formulación magistral que se realizará en los servicios de farmacia hospitalaria en donde le harán la monitorización y escalado de dosis correspondiente.

El resto del tratamiento se mantiene cambiando la formulación de cloruro potásico por **Uralyt-Urato®**. Desde la oficina de farmacia se continúa con el seguimiento del paciente ayudando a los cálculos para la correcta dosificación de la nueva prescripción y la adherencia al tratamiento e informando de cómo ayudar a minimizar los efectos secundarios del tratamiento con cisteamina (*mal aliento, fotosensibilidad, etc.*) mediante diferentes productos sanitarios y de parafarmacia que pueden ayudar a la calidad de vida del niño y que la madre desconocía.

En la última revisión antes de terminar el presente trabajo, del mes de mayo, el peso, la talla y los parámetros analíticos se mantenían prácticamente inalterados desde el último análisis, a la espera de resultados más concretos del tratamiento con cisteamina aunque en un primer análisis **las concentraciones de cistina en sangre tendían a la baja, no obstante, los primeros depósitos de cristales de cistina habían comenzado a aparecer en la córnea, haciendo necesario el uso de un colirio de Cisteamina 5.5 mg/ml.** También se encontraban pendientes de realizar los **estudios genéticos a los padres del paciente** a finales del mismo mes de mayo de 2018.

Por otro lado, el caso ha tenido cierta **repercusión mediática** a través de una campaña de recaudación de fondos para la investigación de la cistinosis de la **Fundación Rayo Vallecano** que organizó una fila cero para tal motivo en uno de los partidos de Liga de su equipo de fútbol a este fin. Además, la historia del paciente puede seguirse en internet en las diferentes redes sociales (**Twitter y Facebook**) con el hagstag **#laluchadeiker**.

## **5.2. Cystagon®**

El medicamento huérfano con el que se trata la cistinosis es el Cystagon®, autorizada su comercialización en España desde el 10 de Mayo de 2011.

Cystagon es un medicamento que contiene el principio activo “**mercaptamina**” (también conocido como “**cisteamina**”) que se presenta en cápsulas de 50 y 150 mg. **Pertenece al grupo farmacoterapéutico: Producto del tracto alimentario y del metabolismo, Código ATC: A16AA04.**

La Comisión Europea autorizó la comercialización en la UE el 23 de junio de 1997.

Cystagon se utiliza para tratar a los pacientes con cistinosis nefropática (renal), siendo el **único tratamiento disponible en la actualidad para dicha enfermedad.**

Los individuos normales y las personas heterocigotas para la cistinosis presentan niveles leucocitarios de cistina  $< 0,2$  y habitualmente inferiores a  $1 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína, respectivamente. Los individuos con cistinosis nefropática presentan una elevación de la cistina leucocitaria por encima de  $2 \text{ nmol hemicistina/mg}$  de proteína.

**La cisteamina reacciona con la cistina dando lugar a una mezcla de disulfuro de cisteamina y cisteína, además de cisteína. La mezcla de disulfuro es luego extraída de los lisosomas mediante un sistema transportador de lisina intacto.** La disminución de los niveles de cistina leucocitaria se correlaciona con la concentración plasmática de cisteamina durante las seis horas siguientes a la administración de Cystagon. [20]

Solo puede dispensarse con receta médica prescrita por un médico con experiencia en el tratamiento de la cistinosis. Deben controlarse los niveles de cistina en leucocitos para ajustar la dosis, dicha dosis se tomará de forma diaria. En menores de 12 años se calculará en función de la superficie corporal y será de  $1.30 \text{ g/m}^2$  dividida en 4 tomas. Para mayores de 12 años y más de  $50 \text{ kg}$  de peso serán  $2 \text{ g}$  al día en 4 tomas, preferentemente con las comidas, evitando el zumo de naranja y otras bebidas ácidas. La dosis inicial debe escalarse durante  $4/6$  semanas. [21]

Los estudios realizados [21] revelan que Cystagon retrasa los problemas renales y la necesidad de diálisis o trasplante de riñón iniciando el tratamiento a edad temprana, mejorando además las tasas de supervivencia y de crecimiento en los niños tratados.

Los efectos secundarios más frecuentes son anorexia, vómitos, náuseas, diarrea, letargia y fiebre. No pudiendo administrarse a pacientes alérgicos a alguno de sus componentes o a la penicilamina, ni a embarazadas especialmente en el primer trimestre, ni a lactantes (a no ser que fuera estrictamente necesario. [21] También se han notificado casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos y trastornos vasculares fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de cisteamina. [20]

El coste de la medicación (a Marzo de 2018) era de  $107.04$  euros la presentación de  $50 \text{ mg}$   $100$  cápsulas, mientras que para la presentación de  $150 \text{ mg}$  y  $100$  cápsulas era de  $248.96$  euros, cubiertos en su totalidad por el Servicio Nacional de Salud. [22] [23]

Actualmente, existe la presentación de **cisteamina en colirio** con el nombre de **Cystadrops®** comercializado en España desde el 19 de Enero de 2017, que se emplea en el tratamiento de los cristales de cistina en la córnea y puede usarse desde los 2 años de edad. [24]

## 6. DISCUSIÓN

La baja prevalencia de las enfermedades raras hace que el diagnóstico de las mismas sea difícil y tarde en llegar produciendo complicaciones de diferente índole en la salud del paciente que redundan en una disminución de su calidad de vida, **haciendo además que los pacientes sin diagnosticar permanezcan invisibles al catálogo de servicios sanitarios que pueden ofrecerse desde las oficinas de farmacia.**

Al igual que el diagnóstico, el acceso al tratamiento de una enfermedad rara (de estar éste disponible) **resulta dificultoso** debido a **fallas en el suministro, elevados costes** de adquisición (tanto para el sistema de salud como para el paciente), **dificultad en la adhesión al tratamiento** ya sea por la propia enfermedad del paciente (en estos casos una opción muy a tener en cuenta serían las posibilidades de individualización del tratamiento que ofrece la formulación magistral) o bien por **dificultades de localización** (muchos de estos medicamentos han de recogerse y monitorizarse en servicios de farmacia hospitalaria en los que acudir a la cita programada para la entrega de medicación supone un auténtico esfuerzo para el paciente o sus cuidadores más aún en casos de dependencia) o la **falta de disponibilidad del medicamento** que necesitan en el territorio nacional.

Los pacientes con enfermedades raras acuden a oficinas de farmacia, no solo en busca de medicamentos, sino otros productos sanitarios, así como servicios de orientación, asesoramiento e información. Se trata por tanto de una población de referencia en la que se representa intensamente el rol del farmacéutico comprometido con las necesidades del paciente relacionadas con el uso de los medicamentos, la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico.

La **frecuencia creciente** en que van apareciendo y se van diagnosticando estas enfermedades, unido a la **dispersión geográfica**, hacen imprescindible la formación continuada y la implicación del farmacéutico desde la farmacia comunitaria, ya que con toda probabilidad durante su desempeño profesional en la oficina de farmacia se encontrará con pacientes aquejados de una enfermedad rara poniendo a prueba todos sus conocimientos tanto los adquiridos durante su formación universitaria como posteriormente en su vida profesional.

## 7. CONCLUSIONES

- Las enfermedades raras (entre las que se encuentra la cistinosis) afectan en su conjunto a una población creciente que demanda servicios de salud adecuados y especializados en su enfermedad, que les permita la obtención de un diagnóstico rápido y preciso, así como el acceso a un tratamiento específico cuya investigación y desarrollo supone una importante

inversión que, en general, las compañías farmacéuticas no están dispuestas a asumir sin la ayuda de la Administración.

- La dificultad en el acceso a los tratamientos así como la escasez de estos hacen que cobre especial relevancia la **formulación magistral** (ya sea desde los servicios de farmacia hospitalaria o desde la oficina de farmacia) para rellenar vacíos terapéuticos o individualizar el tratamiento para cada paciente. Esto último es de especial importancia en el paciente pediátrico que a la problemática del **medicamento huérfano** y la escasez de tratamientos para las enfermedades raras, suma la escasez *per se* de medicamentos pediátricos.

- Para facilitar el acceso al tratamiento, así como la adhesión al mismo, **se debe intentar conseguir que diferentes medicamentos huérfanos** destinados a enfermos con determinadas características (por ejemplo: si la enfermedad está estabilizada, habitantes de zonas aisladas que no tengan fácil acceso a un servicio de farmacia hospitalaria, etc) **se incluyan en el catálogo de las oficinas de farmacia.**

- La complejidad de las enfermedades raras, la escasez de información, la dificultad en llegar al diagnóstico y las características especiales de sus tratamientos (en el caso de haberlos) hacen **fundamental por parte del farmacéutico la realización de un ejercicio de seguimiento del paciente y de implicación en su tratamiento desde la oficina de farmacia**, puesto que el trato cercano a la persona en su día a día hace que el farmacéutico pueda aportar una información individualizada útil y valiosa para el resto de profesionales sanitarios, así como una visión más humanista que redundará en la mejora de la calidad de vida del enfermo.

- Por otro lado, el papel de los farmacéuticos de oficina de farmacia ha de pasar también por conocer las **fuentes de información sobre enfermedades raras**. Es complejo conocer todas las patologías, de forma que la actitud debe ser informarse sobre las patologías de los pacientes que acuden a su farmacia puesto que, bien los pacientes o bien sus cuidadores, van a pedir una primera información al farmacéutico comunitario sobre aspectos sintomatológicos que presente la enfermedad, además de la dispensación de medicamentos y la elaboración de fórmulas magistrales. Algunas de las fuentes de información más destacadas serían: el **Instituto de Investigación en Enfermedades raras (IIER) a través del SIERE, Orphanet, la legislación vigente, la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPiER) y Euorphan.**

## 8. BIBLIOGRAFÍA

[1] Decisión N° 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 155/1. 1999.

- [2] Comisión Europea de Salud Pública. Enfermedades poco comunes. [https://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/overview\\_en](https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/overview_en)
- [3] Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 3 Junio de 2009.
- [4] Huete García, A. Necesidades socio-sanitarias de la población con enfermedades raras que acude a las oficinas de farmacia en España. Universidad de Salamanca. España: Pharmaceutical Care, 2015.
- [5] Granjo, María. Enfermedades raras: Oportunidad para visualizar la faceta más sanitaria y social de la farmacia. Diario Farma, febrero de 2016. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2016/02/03/enfermedades-raras-oportunidad-para-visualizar-la-faceta-mas-sanitaria-y-social-de-la-farmacia-2>
- [6] Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M et. Grupo T-Cis.bcn. Cistinosis. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-cistinosis-134>
- [7] Mohamed A. Elmonem, Koenraad R. Veys, Neveen A. Soliman, Maria van Dyck, Lambertus P. van den Heuvel and Elena Levtchenko Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016 <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0426-y>
- [8] Hernando Avendaño L.; Nefrología clínica. Capítulo 13: Tubulopatías. Ed. Médica panamericana 3ª edición 2008
- [9] Imagen 1: Cabrera-Morales C.M.. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2011 Dic [citado 2018 Mayo 19] ; 34( 3 ): 453-461. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272011000300011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000300011&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272011000300011>.
- [10] Imagen 2: Disponible en <https://www.femexer.org/12818/cistinosisocular>
- [11] Imagen 3: Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/enfermedades-geneticas-y-dgp/enfermedades-autosomicas-recesivas/>
- [12] Imagen 4. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/de-Toni-Fanconi-syndrome>
- [13] Imagen 5: Víctor M. García Nieto, María Dolores Rodrigo Jiménez. Pruebas de función tubular. Tubulopatías Nefrología al día Capítulo 8. Pág. 149.
- [14] M. Posada, C. Martín-Arribas, A. Ramírez, A.Villaverde, I. Abaitua, Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España *Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain* Instituto de Investigación en Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid. An. Sist. Sanit. Navar. 2008 Vol. 31, Suplemento 2.

- [15] Bonet F., Alsina C. y Bel E., Los medicamentos huérfanos y las oficinas de farmacia. Situación actual y papel de los farmacéuticos comunitarios. OFFARM, vol. 27 nº1. Enero 2008
- [16] C. Nagore, E. Lacalle, L. Arteche. El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *The pharmacist, rare diseases and orphan medicines*. An. Sist. Sanit. Navar. 2008 Vol. 31, Suplemento 2.
- [17] Martínez-Boné Montero, E. Coronado Núñez M.J., Formulación magistral en pediatría. *Voxpaediatrica* vol.XIX nº1 Abril 2012.
- [18] Peña López, Carmen. Atención farmacéutica. Capítulo 2. España: Consejo general de COFs. Ed. Acción médica, 2005.
- [19] Gastelurrutia Garraldi, Miguel Ángel. Ibáñez Fernández, José. Seguimiento farmacoterapéutico. Capítulo 8. España: Consejo general de COFs. Ed. Acción médica, 2005..
- [20] Ficha técnica de Cystagon®. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/97039003/97039003\\_p.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/97039003/97039003_p.pdf)
- [21] European Medicines Agency. Resumen EPAR de Cystagon®. 2015.
- [22] Información disponible en: <https://nomenclator.org/2018/cystagon-150-mg-capsulas-duras>
- [23] Información disponible en: <https://nomenclator.org/2018/cystagon-50-mg-capsulas-duras>
- [24] Información disponible en: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado\\_de\\_medicamentos\\_huerfanos\\_in\\_Europa.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado_de_medicamentos_huerfanos_in_Europa.pdf)