



REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como
Académico de Número

**LA EXCEPCIONALIDAD TERAPÉUTICA
EN LA PRÁCTICA FARMACÉUTICA
HOSPITALARIA: MEDICAMENTOS EN
SITUACIÓN ESPECIAL**

Ilmo. Dr. D. Carlos Alberto Crespo Diz

Discurso de Contestación por el
Académico de Número Emérito

Ilmo. Dr. D. Isaac Gabriel Arias Santos



Santiago de Compostela
25 de Febrero de 2026



REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso como
Académico de Número

**LA EXCEPCIONALIDAD TERAPÉUTICA
EN LA PRÁCTICA FARMACÉUTICA
HOSPITALARIA. MEDICAMENTOS EN
SITUACIÓN ESPECIAL**

Ilmo. Dr. D. Carlos Alberto Crespo Diz

Discurso de Contestación por el
Académico de Número Emérito
Ilmo. Dr. D. Isaac Gabriel Arias Santos



Santiago de Compostela,
25 de febrero de 2026

© Carlos Alberto Crespo Diz, Consellería de Sanidade y Real Academia de Farmacia de Galicia.

Maquetación: Miguel A. Suárez.

ISBN: 979-13-88131-18-9.

Depósito Legal: PO 58-2026.

ÍNDICE

Abreviaturas	9
Prólogo	13
Agradecimientos	19
1. Introducción	21
2. Consideraciones Éticas y Normativas	27
3. Seguridad Clínica y Farmacovigilancia	47
4. Casos Clínicos en Poblaciones y Situaciones Excepcionales.....	55
4.1. Casos Clínicos en Población Pediátrica	56
4.1.1. Terapia antiviral en infección congénita por citomegalovirus (CMV).....	57
4.1.2. Uso compasivo de nusinersen en atrofia muscular espinal tipo 1 (AME1).....	57
4.1.3. Formulación magistral líquida de ciclofosfamida	58
4.1.4. Inmunoterapia off-label en leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica	58
4.1.5. Terapia biológica en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica grave.....	58
4.2. Casos Clínicos en Oncología (Tumores sólidos).....	59
4.2.1. Inhibidor de TRK en sarcoma infantil con fusión NTRK	59
4.2.2. Inmunoterapia combinada en cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTN).....	60
4.2.3. Inmunoterapia secuencial en melanoma metastásico refractario	60
4.2.4. Uso off-label de olaparib en cáncer de páncreas metastásico BRCA2+	61
4.2.5. Radiofármaco en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	61

4.3. Casos Clínicos en Pacientes con Medicamentos de Terapias Avanzadas (MTA).....	62
4.3.1. Terapia CAR-T en linfoma B difuso de células grandes refractario	62
4.3.2. Terapia génica en atrofia muscular espinal tipo 1 (onasemnogén abeparvovec).....	62
4.3.3. Edición génica CRISPR-Cas9 en beta-talasemia transfusión-dependiente	63
4.3.4. Implantes de retina artificial en degeneración macular avanzada	63
4.3.5. Terapia celular mesenquimal en enfermedad de Crohn fistulizante refractaria	64
4.4. Casos Clínicos en el Área de Neurociencias	64
4.4.1. Uso compasivo de tofersen en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) con mutación SOD1	65
4.4.2. Ocrelizumab off-label en Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP) en paciente joven.....	65
4.4.3. Cannabidiol en epilepsia refractaria pediátrica	65
4.4.4. Clozapina en psicosis resistente en paciente con enfermedad de Parkinson.....	66
4.4.5. Ketamina intravenosa en depresión resistente grave con riesgo suicida.....	66
4.5. Casos Clínicos en Pacientes con Enfermedades Raras (EERR)	67
4.5.1. Givosiran en porfiria aguda hepática	67
4.5.2. Cerliponasa alfa en lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 2 (CLN2)	67
4.5.3. Alpelisib en sobrecrecimiento relacionado con mutación PIK3CA.....	68
4.5.4. Voretigene neparvovec en amaurosis congénita de Leber por mutación RPE65	68
4.5.5. Trientina en enfermedad de Wilson resistente o intolerante a penicilamina	69
4.6. Casos Clínicos en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes (IMIDs)	69
4.6.1. Dermatología	70
4.6.1.1. Efgartigimod en pénfigo vulgar refractario	70
4.6.1.2. Rituximab en pénfigo foliáceo severo con alta comorbilidad.....	70

4.6.1.3. Dupilumab off-label en dermatitis atópica grave <6 años.....	71
4.6.1.4. Ustekinumab en hidradenitis supurativa refractaria	71
4.6.1.5. Apremilast en lupus cutáneo discoide severo.....	71
4.6.2. Aparato digestivo.....	72
4.6.2.1. Vedolizumab en colitis ulcerosa pediátrica refractaria	72
4.6.2.2. Upadacitinib off-label en enfermedad de Crohn refractaria grave.....	72
4.6.2.3. Tacrolimus oral en colitis ulcerosa refractaria	72
4.6.2.4. Tofacitinib en colitis ulcerosa con contraindicación a biológicos.....	73
4.6.2.5. Budesonida de liberación controlada en hepatitis autoinmune refractaria.....	73
4.6.3. Reumatología.....	73
4.6.3.1. Anifrolumab en lupus eritematoso sistémico (LES) refractario.....	73
4.6.3.2. Belimumab en nefritis lúpica activa.....	74
4.6.3.3. Abatacept off-label en artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)	74
4.6.3.4. Tocilizumab en arteritis de células gigantes refractaria	74
4.6.3.5. Rituximab en miopatía inflamatoria autoinmune.....	75
4.7. Casos Clínicos de Vacíos Terapéuticos en Pacientes con EERR.....	75
Caso 1. Niemann-Pick tipo C1 (NPC1).....	76
Caso 2. Xantomatosis cerebrotendinosa (CTX)	77
Caso 3. Malformaciones linfáticas pediátricas.....	78
Caso 4. Enfermedad de Menkes.....	79
Caso 5. Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDCD).....	80
Caso 6. Epidermólisis bullosa (EB) severa	80
Caso 7. Esclerosis tuberosa compleja (TSC) con angiofibromas faciales	81
Caso 8. Hiperinsulinismo congénito (CHI).....	81
Caso 9. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) pediátrica.....	82
Caso 10. Anemia de células falciformes (pediátrica)	82
Caso 11. Cistinosis nefropática.....	82

Caso 12. Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)	83
Caso 13. Proteinosis alveolar pulmonar autoinmune (aPAP)	83
Caso 14. Trastornos del ciclo de la urea.....	84
Caso 15. Síndrome de Bartter neonatal/infantil.....	84
Caso 16. Papilomatosis respiratoria recurrente (RRP).....	85
Caso 17. Hiperoxaluria primaria (HP).....	85
Caso 18. Síndromes miasténicos congénitos (SMC)	86
Caso 19. Fibrosis quística (FQ) con infección crónica por Pseudomonas aeruginosa.....	86
Caso 20 - Diabetes insípida nefrogénica hereditaria (DINH)	87
5. Propuestas y Perspectivas de Futuro	89
5.1. Propuestas en el ámbito regulatorio y normativo.....	89
5.2. Propuestas en el ámbito clínico y farmacéutico hospitalario.....	90
5.3. Perspectivas de futuro.....	91
5.4. Las propuestas priorizan las siguientes actuaciones:.....	92
5.5. Como colorario, se puede indicar:	92
6. Anexos, Tablas y Figuras	95
Anexo 1.1. Sociedades científicas	95
Anexo 1.2. Asociaciones de pacientes.....	96
Anexo 2.1. Conceptos bioéticos	97
Anexo 2.2. Aspectos normativos	98
Anexo 3. Notificaciones de RAM.....	100
Anexo 4. Casos Clínicos.....	101
7. Bibliografía	107
DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	139

ABREVIATURAS

AECC	Asociación Española Contra el Cáncer
AEMS	Adverse Event Management System
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEP	Asociación Española de Pediatría
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists (EE.UU.)
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation (Francia)
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios de Alemania)
BPC/BPM	Buenas Prácticas Clínicas/Buenas Prácticas de Manufactura
CARM	Centre for Adverse Reactions Monitoring (Japón)
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social (Costa Rica)
CFyT	Comité Técnico Sanitario de Farmacia y Terapéutica
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México)
CTA	Clinical Trials Application (FDA, Health Canada)
CUP	Compassionate Use Programme

EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
EAMS	Early Access to Medicines Scheme (Reino Unido)
EAP	Expanded Access Program
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURORDIS	European Rare Disease
FDA	Food and Drug Administration (EE. UU.)
FEDER	Federación Española de Enfermedades Raras
GEDEFO	Grupo Español de Farmacia Oncológica
GEPAC	Grupo Español de Pacientes con Cáncer
GCP	Good Clinical Practices – Buenas Prácticas Clínicas
GMP	Good Manufacturing Practices – Buenas Prácticas Fabricación
IRB	Institutional Review Board (EE. UU.)
ISP	Instituto de Salud Pública (Chile)
JADER	Japanese Adverse Drug Event Report
MFDS	Ministry of Food and Drug Safety (Corea del Sur)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Reino Unido)
MHLW	Medicines Health Labour and Welfare (Japón)
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Reino Unido, Australia)
NPPA	Named Patient Pharmaceutical Assessment
NPP	Named Patient Programme
NPS	Named Patient Supply (Reino Unido)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud

PHARMAC	Agencia de Gestión Farmacéutica – Health New Zealand
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japón)
RAM	Reacciones adversas a Medicamentos
RWE	Real World Evidence
SAP	Special Access Programme (Canadá)
SAS	Special Access Scheme
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEFV-H	Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
SEHH	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australia)
USC	Universidad de Santiago de Compostela

PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia,

Ilmas. Dras. e Ilmos. Dres. Académicos,

Autoridades académicas, políticas y sanitarias.

Señoras y señores,

Queridos compañeros y amigos

Es un honor, una gran satisfacción y un enorme orgullo, estar hoy aquí, en el antiguo Hospital de San Roque de Santiago de Compostela, para aceptar el título de Académico de Número de la Real Academia de Farmacia de Galicia.

Agradezco enormemente a la Academia la confianza depositada en mí para ejercer las obligaciones de este título. En particular, manifiesto mi agradecimiento al Académico de Número Ilmo. Dr. Floro de Andrés Rodríguez y a los Académicos de Número Eméritos Ilma. Dra. María Isabel Cadavid Torres e Ilmo. Dr. Isaac Arias Santos, por avalar mi candidatura y a los que me siento vinculado personal y profesionalmente. Una mención especial y mi cariño para el Profesor e Ilmo. Dr. Isaac Arias Santos, por realizar el discurso de contestación en este acto solemne.

En este agradecimiento a la Real Academia de Farmacia de Galicia, expreso también todo mi sentimiento sincero de emoción y responsabilidad, como farmacéutico y de mi íntima relación con Santiago de Compostela, con la Facultad de Farmacia de su Universidad, con su Hospital Clínico Universitario y con la Consellería de Sanidade y el Servizo Galego de Saúde.

Tomar posesión de la Medalla Número 18 de esta Real Academia que con anterioridad pertenecía al Profesor e Ilmo. Dr. Franco Fernández González, supone una responsabilidad todavía mayor de lo que ya significa para mí el poder ejercer las obligaciones del título de Académico.

Natural de Lugo, el Profesor Franco Fernández, se Licenció con la calificación de Sobresaliente y Doctoró con Premio Extraordinario en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid, donde fue Profesor Ayudante, Adjunto y Numerario de Química Orgánica antes de ejercer durante cerca de 40 años como Catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela, de la que fue director del Departamento de Química Orgánica y Química Farmacéutica, Secretario de dicha Facultad, además de Secretario General de la USC.

A sus más de 130 publicaciones científicas, hay que añadirle la dirección de 25 tesis doctorales, su estancia postdoctoral en el Chemistry Department, Westfield College, de la Universidad de Londres, así como la dirección como Investigador Principal de proyectos de investigación competitivos con financiación pública de ámbito autonómico, nacional y europeo, de contratos para La búsqueda de nuevos fármacos de terapia antialérgica con compañías farmacéuticas y para la traducción y revisión de la versión española de la Farmacopea Europea, con la AEMPS.

Además de pertenecer a la Real Sociedad Española de Química y a la Sociedad Española de Química Terapéutica de la que fue socio fundador y miembro de su junta directiva, en la actualidad el Profesor Franco Fernández, es Académico de Número Emérito de esta Real Academia, Académico Numerario de la Real Academia de Ciencias de Galicia y desde 2015 Profesor Emérito de la USC.

Por tanto, llevaré esta Medalla Número 18 con más orgullo todavía del que siento en esta toma de posesión, al suceder al Profesor e Ilmo Dr. Don Franco Fernández González.

Llegué a esta ciudad Patrimonio de la Humanidad en octubre de 1981 con la emoción de ser un estudiante universitario y cursar los estudios de la Licenciatura de Farmacia. Mi estancia en Santiago se prolongó mucho más que los 5 años previstos. Fueron 28 años, que marcaron profundamente tanto mi vida profesional como personal. En Santiago me licencié y doctoré en Farmacia y me especialicé en Farmacia Hospitalaria.

Mi formación académica no se entendería sin mi paso por las Facultades de Farmacia y Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela. Los Departamentos de Fisiología e Histología, fueron mi fuente de conocimiento durante mi licenciatura y doctorado y, el Hospital General de Galicia, Clínico Universitario y Gil Casares mi ámbito de formación especializada para adquirir los conocimientos y habilidades para el ejercicio de farmacéutico de hospital.

Mi trayectoria profesional, se inicia en el ya extinto Complejo Hospitalario Santa María Nai – Profesor Cabaleiro Goás de Ourense y posteriormente en los Servicios Centrales de la Consellería de Sanidade y del Servizo Galego de Saúde, donde tuve la oportunidad de aprender y desarrollar experiencia en gestión hospitalaria, en ordenación farmacéutica y en control de medicamentos, permitiéndome participar en el desarrollo de programas, iniciativas legislativas y normativas de ámbito autonómico y estatal.

Asimismo, mi trayectoria como farmacéutico de hospital está marcada profundamente por mi ejercicio profesional en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, en el que mantengo mi plaza en propiedad y, donde tuve la oportunidad de conocer en profundidad esta maravillosa profesión, ejerciendo

como farmacéutico adjunto especialista de área, tutor docente y jefe de sección de farmacia hospitalaria.

Todo lo anterior me ofreció la oportunidad de poder desarrollar mi carrera profesional como jefe del Servicio de Farmacia del Área Sanitaria de Pontevedra e O Salnés, que desde febrero de 2013 ejerzo en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, para los Hospitales Montecelo y Provincial de Pontevedra y el Hospital do Salnés de Vilagarcía de Arousa.

Desde el punto de vista personal, Santiago de Compostela supone el afianzamiento de mis valores y de mi forma de vivir y aunque mi residencia familiar nunca dejó de estar en Vilagarcía de Arousa, mi vínculo con Santiago de Compostela continúa estando vivo como el primer día desde hace casi 45 años que llegué a esta ciudad.

Aunque presumo de haber nacido en el “Paraíso de la Ría de Arousa”, a Santiago de Compostela voy y vengo y siempre está presente en mi vida, tanto por motivos profesionales como personales.

Cuando recibí la llamada de mi elección por parte del Presidente, Excmo. Dr. Ángel Concheiro Nine y del Académico Ilmo. Dr. Isaac Arias Santos, fui asumiendo lo que significa pertenecer a la Real Academia de Farmacia de Galicia. Tras recibir la notificación formal de su Secretaria Ilma. Dra. Carmen Álvarez Lorenzo, repasé aquellos temas de interés que podrían constituir la base de este discurso de ingreso y poner en valor la importancia sanitaria y social de la práctica farmacéutica hospitalaria.

Bien es cierto que muchos son los temas que se podrían tratar, aunque hay dos actividades que tienen para mí un interés capi-

tal dada su trascendencia para los pacientes y para todos los agentes o grupos de interés del sistema sanitario.

Se trata en primer lugar de la utilización de medicamentos en situaciones especiales y excepcionales, que es uno de los desafíos más relevantes en la práctica farmacéutica hospitalaria a nivel nacional e internacional, y que en los últimos años experimenta una creciente relevancia tanto desde el punto de vista científico, como ético y social.

Aunque existen procedimientos y normativas establecidas en cada país, los enfoques varían y reflejan las diferentes prioridades y recursos disponibles. La colaboración internacional y el intercambio de buenas prácticas pueden mejorar el acceso y la seguridad de estos tratamientos, garantizando así que los pacientes reciban la mejor atención posible en situaciones de necesidad clínica y excepcionalidad terapéutica.

En segundo lugar y relacionada íntimamente con la anterior, se trata de la resolución de las situaciones clínicas de vacío terapéutico desde la perspectiva de la preparación de medicamentos de manera individualizada y personalizada. Actividad principal y exclusiva del farmacéutico de hospital donde presta un servicio esencial a muchos de los pacientes con enfermedades raras que no disponen de alternativa terapéutica en el mercado, debido a la ausencia de medicamentos autorizados para las enfermedades que padecen y, que de otra manera, no tendrían acceso a los tratamientos que precisan.

Estas dos actividades que se encuentran sometidas a regulación normativa propia y específica, merecen mi atención especial en este discurso por constituir las actividades clínicas que ocupan un lugar relevante en la práctica farmacéutica hospitalaria, debido al incremento creciente de innovación terapéutica para

medicina personalizada, terapias avanzadas, enfermedades raras, enfermedades autoinmunes y aquellas otras poblaciones especiales como pediatría y edad avanzada, que en la mayoría de los casos quedan fuera de los ensayos clínicos de autorización de los medicamentos que se ponen a disposición para constituir la farmacoterapia de uso habitual en la asistencia sanitaria.

Este discurso, por tanto, tratará de abordar desde una perspectiva de un farmacéutico de hospital, la necesidad de utilizar medicamentos en la práctica clínica fuera del contexto habitual de comercialización: bien porque aún se encuentran en fase de investigación, bien porque su uso responde a necesidades clínicas no contempladas en sus indicaciones autorizadas, bien porque, pese a estar comercializados, requieren condiciones especiales de acceso, así como aquellas otras situaciones de vacío terapéutico o ausencia de alternativa terapéutica, y las que requieren transformación de formas farmacéuticas para llevar a cabo una adecuada disponibilidad de los tratamientos en aquellos pacientes que los requieran, en especial en aquellos que padecen enfermedades poco frecuentes.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera manifestar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que contribuyeron e influyeron de alguna manera en mi trayectoria profesional y personal y, que sin ellos nada de esto sucedería. En particular, destaco significativamente:

A la Profesora Dra. Cristina Taboada Montero por su generosidad y amistad, abrirme las puertas del Departamento de Fisiología durante mi último curso de licenciatura, dirigir mi tesina de licenciatura y apoyarme incondicionalmente en todas mis decisiones.

Al Profesor Dr. Joaquín Espinosa Gallego por dirigir mi tesis doctoral, dedicarme todo su tiempo, trasmitirme su conocimiento y compartir sus relaciones profesionales y personales conmigo, lo que me permitió conocer e iniciarme en la investigación de una manera muy fácil.

A los Profesores Drs. Tomás García-Caballero García y Andrés Beiras Iglesias, por su generosidad y colaboración en mis trabajos de investigación en el Laboratorio de Histología y Microscopía Electrónica de la Facultad de Medicina de la USC.

Al ya fallecido Profesor y Excmo. Dr. José Luis Vila Jato, con el que, bajo su dirección, me formé como farmacéutico de hospital en el Hospital Clínico Universitario de Santiago facilitando mi desarrollo profesional.

Mi cariño y estima al Excmo. Sr. D. Miguel Santalices Vieira, actual Presidente del Parlamento de Galicia, que en su etapa de director gerente del extinto Complejo Hospitalario Santa María Nai – Dr. Cabaleiro Goás de Ourense, creyó en mí y me apoyó en mi desarrollo profesional y personal.

A la Profesora Dra. Berta Cuña Estévez, quien me brindó la oportunidad de trabajar en su equipo de la Dirección Xeral de Farmacia e Productos Sanitarios de la Xunta de Galicia y, de compartir y me permitió hacer realidad proyectos que de ninguna otra manera pudiese vivir y que me marcaron profundamente.

A la Dra. Teresa Chuclá Cuevas con la que compartí más de 10 años de mi vida profesional, en los servicios centrales del Sergas y de la Consellería de Sanidade, en el servicio de farmacia del Hospital Provincial de Conxo y en el del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, iniciando el servicio de farmacia integrado de los cuatro hospitales del CHUS.

A la Dra. María Elena Concheiro Nine, por su confianza y apoyo en mi etapa profesional como jefe de sección y mi última etapa como tutor de residentes en el servicio de farmacia del CHUS.

Al Sr. D. José Manuel González Álvarez, ex Conselleiro de Sanidade de la Xunta de Galicia, que en su etapa de gerente del Área Sanitaria de Pontevedra e O Salnés, me apoyó para incorporarme a la jefatura del Servicio de Farmacia del Área Sanitaria en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

A mis compañeros, amigos y familiares por dedicarme sus momentos, sus consejos y por compartir sus vivencias y tiempo conmigo.

A Reyes, por aceptarme cómo soy, entenderme y compartir su vida conmigo.

A Celia, por existir y ser la “niña” de mi vida.

A mis padres, que desde el “cielo” me siguen cuidando cómo siempre lo hicieron.

1. INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos en situaciones especiales se consolida como una actividad clínica de creciente relevancia en los sistemas sanitarios avanzados. Comprende el conjunto de procedimientos y vías de acceso que permiten la utilización de medicamentos fuera de las condiciones normalizadas de autorización y comercialización, con la finalidad de atender necesidades clínicas no cubiertas en aquellos pacientes que no cuentan con alternativas terapéuticas eficaces o en contextos en los que el acceso a tratamientos innovadores es necesario antes de su autorización por las autoridades sanitarias y/o agencias reguladoras ¹⁻⁴.

En la práctica clínica hospitalaria aparecen con frecuencia situaciones y entornos patológicos en los que se necesita la utilización de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que fracasaron a las alternativas farmacoterapéuticas con indicación clínica autorizada o para pacientes con ausencia de tratamientos en indicaciones clínicas no autorizadas ⁵⁻¹⁰.

En nuestro entorno, se consideran modalidades de acceso al uso especial de medicamentos las siguientes:

1. Uso compasivo: medicamentos en investigación clínica no autorizados por las agencias reguladoras para utilización en pacientes con enfermedades graves, cuando no existen alternativas adecuadas ⁴⁻⁶.
2. Uso fuera de indicación (off-label): utilización excepcional de medicamentos en condiciones distintas a las aprobadas y autorizadas en su ficha técnica ^{7,8}.

3. Programas de acceso expandido o temprano, que permiten el acceso a medicamentos que se encuentran en su fase final de desarrollo antes de su autorización de comercialización ^{9,10}.
4. Importación excepcional: adquisición de medicamentos no disponibles en el Estado, bajo autorización sanitaria como medicamentos extranjeros ^{11,12}.

Cada modalidad presenta requisitos regulatorios, éticos y clínicos específicos, que exigen la participación activa del farmacéutico de hospital ^{13,14,15}.

En este contexto, el servicio de Farmacia Hospitalaria se configura como un servicio clave en el abordaje de los medicamentos en situaciones especiales. El farmacéutico hospitalario como actor principal en este proceso, no solo confirma la prescripción farmacoterapéutica desde un punto de vista técnico, sino que participa activamente en la toma de decisiones clínicas, evaluando el balance beneficio-riesgo, la evidencia disponible y la necesidad clínica individual del paciente.

Su rol se articula en la justificación clínica del uso compasivo o el uso excepcional fuera de las condiciones autorizadas en la ficha técnica, en colaboración con los Comités Técnicos Sanitarios de Farmacia y Terapéutica, de Ética Asistencial y, en algunos casos, con las propias agencias reguladoras¹¹. Además, como actividad propia de atención farmacéutica, lidera el seguimiento farmacoterapéutico, la evaluación de resultados en vida real y la notificación de reacciones o eventos adversos de cada uno de los medicamentos utilizados.

En el acceso especial a medicamentos, el farmacéutico de hospital asume distintas funciones que se consideran estratégicas para garantizar su uso racional y seguro, tales como:

- Revisión de la evidencia científica^{16,17}.
- Evaluación del balance beneficio-riesgo^{18,19}.
- Monitorización de la seguridad y farmacovigilancia^{20,21}.
- Garantizar la proporcionalidad terapéutica²²⁻²⁴.

Estas situaciones representan en muchos de los casos, un dilema entre el imperativo de actuar asistencialmente frente a una necesidad clínica urgente y la obligación de garantizar seguridad, eficacia y equidad en el uso de los medicamentos y los recursos sanitarios asociados.

En las últimas dos décadas, la innovación biomédica trajo aparejada medicamentos altamente específicos, dirigidos a subpoblaciones reducidas y con indicaciones cada vez más precisas. Sin embargo, esta situación genera una paradoja clínica: cada vez más pacientes quedan fuera de los ensayos clínicos o de los criterios de indicación formal, al no representar el "perfil tipo" definido por las agencias reguladoras.

Esta brecha entre la evidencia disponible y la realidad clínica, motiva un aumento sostenido en el uso excepcional de medicamentos, especialmente en áreas terapéuticas como las de las enfermedades raras, enfermedades autoinmunes y neurociencias, así como en procesos hematológicos, oncológicos y pediátricos.

Además, en muchos casos ocurren situaciones de vacío terapéutico que obligan a la toma de decisiones para instaurar un tratamiento que motiva la participación clave del farmacéutico de

hospital para la transformación de principios activos o medicamentos comercializados, en formas farmacéuticas listas para su uso clínico mediante la elaboración y control de preparaciones farmacéuticas individualizadas para pacientes concretos, que de otra manera no podrían ser tratados de su proceso patológico.

El abordaje de estas situaciones merece una mención especial por lo que dedicaré un capítulo a la presentación de casos clínicos que permiten ilustrar la relevancia clínica de estas intervenciones farmacéuticas en la práctica hospitalaria y comprender así el alcance real del uso de medicamentos en situaciones especiales, en lo que respecta a la necesidad clínica del tratamiento cuando existe vacío terapéutico.

Para la toma de decisiones sobre la utilización de un medicamento en situación especial de acceso, se ponen de manifiesto con relevancia capital varios conceptos y perspectivas mencionadas con anterioridad. La necesidad clínica, el vacío terapéutico, la proporcionalidad terapéutica y la excepcionalidad, que se configuran como los principios rectores de la evaluación, selección y seguimiento de estos tratamientos, como así se reconoce por la EMA⁴, OMS²⁵ y la FDA²⁶.

Además de estos principios rectores que deben guiar las decisiones de autorización del uso especial y teniendo en cuenta su carácter excepcional, para la disponibilidad de estos medicamentos en la práctica clínica se tienen que seguir procedimientos regulatorios con base normativa específica, que en nuestro sistema sanitario está considerado como normativa básica del Estado y acorde a las directrices dictadas por la EMA^{3,4}. Dada la múltiple diversidad de agencias reguladoras de la Unión Europea amparadas por las directrices de la EMA, así como la globalización del mundo del medicamento, dedicaré una parte de este documento al análisis comparativo de las

situaciones de uso especial de medicamentos en los principales estados de la Unión Europea y Reino Unido , así como a otros estados y agencias reguladoras de América del Norte^{9,10,27}, Hispanoamérica^{28,29,30} y de Asia⁵ y Pacífico^{6,31}.

Asimismo, el farmacéutico hospitalario, en su papel de garante de la seguridad y eficacia terapéutica, debe actuar dentro de un marco bioético que equilibre el beneficio potencial frente al riesgo, respetando la autonomía del paciente y velando por la justicia distributiva en el acceso¹⁶⁻¹⁹. En este contexto, el diálogo interdisciplinar con sociedades científicas y asociaciones de pacientes resulta esencial para consolidar prácticas transparentes y basadas en evidencia científica.

Las sociedades científicas actúan como organismos de referencia técnica y científica, emitiendo guías, consensos y recomendaciones para el uso especial de medicamentos. Entre las de mayor actividad y posicionamiento en relación con los medicamentos en situación especial se encuentran la SEFH, que elabora protocolos y guías específicas para medicamentos en situaciones especiales¹³, la EAHP, que promueve estándares europeos para acceso compasivo y off-label³², la ESMO, donde abordan el uso compasivo en terapias oncológicas³³, la EHA, que proporciona recomendaciones sobre acceso a terapias avanzadas³⁴, la AEP, que ha emitido posicionamientos sobre uso off-label en población pediátrica³⁵ y EURORDIS donde se publican apartados específicos sobre medicamentos huérfanos y de uso especial³⁶. (**Tabla 1.1**).

Las asociaciones de pacientes también desempeñan un papel clave en la defensa del acceso equitativo y temprano a medicamentos en situaciones especiales, especialmente en enfermedades raras, poco frecuentes y en cáncer. Estas organizaciones, además de ofrecer apoyo psicosocial, participan en la elaboración de guías y en la evaluación

ética de programas de acceso temprano, representando la voz del paciente en comités y órganos de decisión^{37,38,39,40,41,42}. (**Tabla 1.2**).

En todo este ámbito de actuación de la práctica farmacéutica hospitalaria relacionada con la utilización excepcional de medicamentos, el marco bioético, reforzado por el principio de proporcionalidad terapéutica, facilita la estructura necesaria para una toma de decisiones responsable en el uso especial de medicamentos. La colaboración con sociedades científicas asegura rigor técnico, mientras que la implicación de asociaciones de pacientes garantiza que las políticas de acceso respondan a necesidades reales y se alineen con los valores de quienes reciben la atención. Este enfoque integrado fortalece la práctica farmacéutica hospitalaria, promoviendo un equilibrio entre innovación, equidad y seguridad.

De especial interés en todo este entramado de decisiones complejas resulta el uso seguro de estos medicamentos debido a la limitada evidencia clínica disponible en el momento de su uso, así como el seguimiento a largo plazo de su seguridad y efectividad, problemática que se abordará con detalle más profundo a lo largo del documento.

Entre los principales retos de la práctica farmacéutica hospitalaria relacionada con el acceso y uso de medicamentos en situación especial, se puede predecir que su futuro requiere principalmente fortalecer los sistemas y herramientas de evaluación, así como mejorar la transparencia en las decisiones a través de una colaboración más estrecha entre profesionales sanitarios, autoridades regulatorias y pacientes.

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y NORMATIVAS

La dispensación de medicamentos en uso compasivo o para su uso fuera de indicación (off-label), constituye uno de los ámbitos de mayor complejidad en la práctica farmacéutica hospitalaria. Estas situaciones suponen, en esencia, tomar decisiones en un terreno intermedio entre la evidencia científica consolidada y la necesidad clínica urgente de los pacientes.

La decisión de autorizar la dispensación se enmarca en un equilibrio entre la necesidad clínica y la evidencia disponible. El farmacéutico hospitalario debe valorar la pertinencia de utilizar un medicamento cuando no existen alternativas terapéuticas eficaces, asumiendo la incertidumbre derivada de una evidencia científica incompleta³. Esta tensión nos sitúa en una posición de frontera entre la innovación y la práctica clínica establecida.

Estas decisiones implican una responsabilidad ética y profesional. La aplicación de los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía obliga a considerar tanto los potenciales beneficios como los riesgos asociados a la terapia, además del impacto sobre los recursos sanitarios. La autorización de la dispensación se convierte, en consecuencia, en un ejercicio de proporcionalidad terapéutica, en el que el farmacéutico hospitalario actúa como garante de la seguridad y de la equidad en el acceso¹⁶⁻²⁴.

Otro de los aspectos fundamentales en la toma de estas decisiones es la deliberación multidisciplinar. La evaluación de solicitudes de uso compasivo u off-label se realiza fundamentalmente en el seno de Comités Técnicos Asistenciales de Farmacia y Terapéutica

o de Ética Asistencial. En dichos entornos, el farmacéutico hospitalario aporta a las decisiones su conocimiento experto con datos de eficacia, seguridad, farmacoeconomía y sostenibilidad. La decisión final no es un acto individual, sino un proceso colegiado que integra distintas perspectivas.

Asimismo, el farmacéutico de hospital debe considerar el marco regulatorio y los procedimientos existentes en su ámbito de actuación relacionados con el uso especial tanto compasivo como off-label. Aunque se contemplan en la normativa básica de aplicación en el ámbito farmacéutico y del uso de medicamentos, su implementación práctica requiere autorización documentada, trazabilidad y un seguimiento estricto. En este entorno, el farmacéutico asegura la conformidad legal y normativa correspondiente^{11,15}.

La seguridad del paciente constituye otro eje esencial. La excepcionalidad del acceso obliga a reforzar el seguimiento clínico, con monitorización de resultados y notificación activa de reacciones adversas. Así, el farmacéutico hospitalario adopta una actitud proactiva para transformar la excepcionalidad terapéutica en una oportunidad de beneficio clínico controlado.

Asimismo, la decisión incluye una dimensión de comunicación y acompañamiento. El paciente debe ser informado de manera transparente sobre los motivos que justifican el uso excepcional, los riesgos potenciales y las incertidumbres existentes. En este contexto, el farmacéutico facilita la toma de decisiones compartida, contribuyendo a generar confianza en el equipo asistencial.

Cada dispensación de un medicamento en situación especial debe entenderse también como una oportunidad de generación de conocimiento. Documentar los resultados clínicos y de seguridad en estos contextos contribuye a ampliar la base de evidencia, favore-

ciendo la incorporación futura de nuevas indicaciones y fortaleciendo la práctica clínica basada en datos reales (real-world evidence).

El uso especial de medicamentos, enmarcado en contextos de necesidad clínica, vacío terapéutico y excepcionalidad terapéutica, requiere no solo una base regulatoria sólida, sino también una reflexión ética profunda que oriente las decisiones clínicas¹⁶.

Entendiendo la necesidad clínica como la demanda justificada de un medicamento cuando el estado del paciente no puede ser tratado de manera adecuada con las alternativas terapéuticas autorizadas o disponibles. El entorno del paciente implica un análisis riguroso de la situación clínica individual, considerando la gravedad de la enfermedad, la falta de eficacia de otros tratamientos y la urgencia en la intervención.

En el ámbito hospitalario, la necesidad clínica constituye la base para la solicitud de medicamentos en condiciones especiales, asegurando que su utilización responda a criterios de pertinencia y proporcionalidad y no a la simple ausencia de conveniencia.

El vacío terapéutico hace referencia a toda situación clínica en la que no existe una alternativa terapéutica adecuada y disponible para un paciente o grupo de pacientes, ya sea porque: a) no hay medicamento autorizado/comercializado, b) las alternativas disponibles son ineficaces o presentan contraindicaciones graves en el caso concreto, c) la evidencia existe pero no está aún incorporada a la autorización de comercialización (desfase evidencia–ficha técnica), o d) se produce una ruptura de suministro o una retirada temporal/definitiva.

Las consecuencias del vacío terapéutico conducen a situaciones de riesgo clínico e inequidad, retrasando el inicio de tratamientos, a la utilización de alternativas menos eficaces o más tóxicas o a

una mayor variabilidad asistencial, así como a situaciones con un impacto organizativo y ético relevante, provocando el establecimiento de protocolos para la autorización excepcional, el consentimiento informado reforzado, además de la exigencia de llevar a cabo un seguimiento intensivo de seguridad clínica y farmacovigilancia.

En la práctica farmacéutica hospitalaria, identificar correctamente un vacío terapéutico permite justificar la excepcionalidad terapéutica del uso de medicamentos en situación especial y de esta manera garantizar la continuidad asistencial.

Esta excepcionalidad debe justificarse clínicamente y evaluarse no solo desde la perspectiva científica, sino también desde el marco bioético. Los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía del paciente deben guiar las decisiones. Así, la beneficencia obliga a buscar el máximo beneficio clínico para el paciente, aun en condiciones de incertidumbre, seleccionando la intervención más prometedora según la evidencia disponible. La no maleficencia exige minimizar los riesgos inherentes, especialmente en medicamentos con datos limitados de eficacia o seguridad. La justicia implica garantizar que los criterios de acceso especial se apliquen de forma equitativa, sin discriminación por factores no clínicos, y por último la autonomía reconoce el derecho del paciente a aceptar o rechazar un tratamiento, previa información clara y comprensible sobre beneficios, riesgos y alternativas^{16,17,22,23}. (**Tabla 2.1**).

Dentro de este marco bioético, el principio de proporcionalidad terapéutica ocupa un lugar central en el uso especial de medicamentos. Este principio establece que la indicación de un tratamiento debe sustentarse en una expectativa razonable de beneficio clínico que supere de forma clara los riesgos y la carga asociada a la intervención²⁴. En la práctica hospitalaria, la proporcionalidad se evalúa

mediante: a) el análisis del balance beneficio-riesgo, integrando datos científicos y consideraciones clínicas¹⁸; b) la evaluación de la carga del tratamiento, incluyendo toxicidad, impacto funcional y calidad de vida²⁰; c) el respeto por los valores y preferencias del paciente, asegurando una decisión compartida^{16,24}.

La proporcionalidad terapéutica exige que el beneficio esperado sea razonablemente superior al riesgo, y que la intervención sea coherente con los valores y preferencias del paciente^{18,24}.

Este principio es especialmente relevante en contextos como oncología, enfermedades raras y situaciones de urgencia vital, donde las alternativas son limitadas y la incertidumbre es elevada^{33,36}.

La proporcionalidad terapéutica se fundamenta en la bioética y se aplica a la práctica farmacéutica hospitalaria como criterio para valorar si la intensidad de la intervención farmacológica guarda relación adecuada con el beneficio esperado, la calidad de vida y el pronóstico del paciente¹⁸.

En situaciones de uso compasivo o fuera de indicación, este principio es clave para evitar la futilidad terapéutica y garantizar que los recursos sanitarios se utilicen con responsabilidad, especialmente cuando los tratamientos son de elevado coste o presentan un perfil de seguridad incierto. (**Tabla 2.2**).

Los conceptos de necesidad clínica, vacío terapéutico, excepcionalidad y proporcionalidad terapéutica proporcionan el marco conceptual y ético para la utilización de medicamentos en situaciones especiales. Su correcta aplicación asegura que estas decisiones respondan a un verdadero beneficio clínico, respeten la seguridad del paciente y optimicen los recursos utilizados.

Dada la importancia del farmacéutico de hospital en la garantía del cumplimiento de la normativa de aplicación en la autorización y utilización de los medicamentos en situación especial, dada la globalización en el mundo del medicamento y con la finalidad de disponer de un marco comparativo de la normativa regulatoria y las funciones realizadas por el farmacéutico de Hospital en los sistemas sanitarios, merece especial atención el conocimiento del ámbito regulatorio en nuestro entorno inmediato de la Unión Europea con ámbito de la EMA y de la MHRA en Reino Unido y de los principales servicios de salud a nivel mundial, de América del Norte (EEUU y Canadá), Iberoamérica (Argentina, Brasil, Chile, México) y Asia-Pacífico (Australia, Corea del Sur, China, Japón y Nueva Zelanda). (**Tablas 2.3, 2.4, 2.5, 2.6**).

En España, el marco normativo que regula el uso especial de medicamentos está definido principalmente por el Real Decreto 1015/2009, que establece las bases para la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, incluyendo el uso compasivo, el uso fuera de indicación o en condiciones diferentes a las autorizadas (off-label) y el acceso a medicamentos no autorizados en España, pero sí en otros Estados miembros de la UE¹¹.

El uso compasivo se autoriza para medicamentos en fase de investigación clínica antes de su comercialización, destinados a pacientes con una enfermedad crónica o gravemente debilitante, o que pueda poner en peligro su vida, cuando no existan alternativas terapéuticas satisfactorias. Este acceso requiere autorización previa de la AEMPS y se tramita mediante la presentación de una solicitud motivada por el médico responsable mediante informe clínico, con la intervención del Servicio de Farmacia, el aval de la dirección del centro y la conformidad del paciente¹⁴.

El uso en condiciones diferentes a las autorizadas (off-label), se produce cuando un medicamento se prescribe para una indicación, grupo de pacientes, posología o vía de administración no recogida en su ficha técnica de autorización. La AEMPS establece que este uso debe estar sustentado en la mejor evidencia científica disponible, recogerse en la historia clínica del paciente y, bajo las condiciones de uso protocolizadas en el centro, la intervención del Servicio de Farmacia y el consentimiento informado del paciente¹⁵.

En el entorno hospitalario, el Comité Técnico Sanitario de Farmacia y Terapéutica (CFyT) desempeña un papel central en la evaluación y autorización interna de estos usos, considerando criterios de necesidad clínica, proporcionalidad terapéutica y balance beneficio-riesgo ⁴³.

El papel del farmacéutico hospitalario es esencial en la tramitación y seguimiento de las solicitudes de uso especial, la monitorización de la eficacia y seguridad, y la notificación de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H). En particular, la proporcionalidad terapéutica se aplica como principio rector para valorar la continuidad o suspensión del tratamiento ante la falta de eficacia o aparición de toxicidad relevante⁴⁴.

En Francia, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado principalmente por el sistema de Autorizaciones Temporales de Uso (Autorisation Temporaire d'Utilisation, ATU) y, desde 2021, por el marco de Accès précoce y Accès compassionnel, gestionados por la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Las ATU nominativas se conceden para un paciente concreto, a solicitud del médico prescriptor responsable del tratamiento, cuando el medicamento no dispone aún de autorización de comercialización (AMM) o está pendiente de reembolso, y la patología es grave o rara, sin alternati-

va terapéutica satisfactoria. Las ATU de cohorte permiten el acceso a grupos de pacientes bajo un protocolo definido por la ANSM y el laboratorio titular ⁴⁵.

El *Accès compassionnel*, por su parte, regula el uso de medicamentos ya comercializados pero off-label para enfermedades graves o raras, con base en evidencia científica suficiente o consenso de expertos, y requiere la aprobación de la ANSM junto con un plan de gestión de riesgos específico⁴⁶.

En Alemania, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado por la Ley de Medicamentos Alemana (*Arzneimittelgesetz*, AMG) y, específicamente, por las disposiciones relativas a programas de uso compasivo (*Härtefallprogramme*) y al uso fuera de indicación (*Off-Label-Use*)⁴⁷.

El uso fuera de indicación está regulado por directrices conjuntas del BfArM y el *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), que exigen evidencia científica sólida, documentación exhaustiva en la historia clínica y, en ciertos casos, la aprobación previa del comité médico del seguro de salud correspondiente⁴⁸.

En la práctica hospitalaria, los farmacéuticos participan en la evaluación farmacoterapéutica de cada solicitud, verificando la adecuación clínica, la seguridad prevista y el cumplimiento de la normativa. Además, supervisan el seguimiento del paciente y la notificación de reacciones adversas al *Deutsches Arzneimittel-Codex* y al sistema nacional de farmacovigilancia⁴⁹.

El principio de proporcionalidad terapéutica está reconocido en las guías bioéticas del *Deutscher Ethikrat* y de la *Bundesärztekammer*, como criterio ético para evitar intervenciones fútiles o desproporcionadas, priorizando la calidad de vida y el beneficio clínico real del paciente ⁵⁰.

En los Países Bajos, el acceso a medicamentos en situaciones especiales se rige por el Medicines Act (Geneesmiddelenwet) y por las directrices emitidas por el Medicines Evaluation Board (MEB) y el Ministerio de Sanidad, Bienestar y Deporte. Existen dos vías principales: el Compassionate Use Programme (CUP) y el Named Patient Programme (NPP) ⁵¹.

En la práctica hospitalaria neerlandesa, los farmacéuticos participan en la revisión técnica de la solicitud, garantizan la correcta trazabilidad del medicamento y colaboran en la monitorización de resultados y reacciones adversas. La notificación de eventos adversos se canaliza a través del sistema nacional Lareb, que centraliza la farmacovigilancia y mantiene una base de datos pública ⁵².

El principio de proporcionalidad terapéutica está recogido en guías clínicas nacionales y en recomendaciones del Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), que enfatizan la evaluación ética del balance riesgo-beneficio y la pertinencia de continuar o suspender tratamientos experimentales o fuera de indicación ⁵³.

En el Reino Unido, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado principalmente por la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) a través de dos vías principales: el Early Access to Medicines Scheme (EAMS) y el Named Patient Supply (NPS) ⁵⁴.

El EAMS ofrece a los pacientes con enfermedades graves o que ponen en peligro su vida la posibilidad de recibir medicamentos que aún no cuentan con autorización de comercialización, siempre que exista evidencia clínica temprana de un balance beneficio-riesgo positivo. Este esquema se desarrolla en dos fases ⁵⁵:

1. Promising Innovative Medicine (PIM) designation, que reconoce el potencial innovador del fármaco.
2. Scientific opinion, emitida por la MHRA, que permite su uso bajo supervisión clínica antes de la aprobación formal.

El Named Patient Supply permite a los médicos solicitar medicamentos no autorizados en el Reino Unido para un paciente individual, cuando consideren que no existe alternativa disponible y sea en el mejor interés del paciente. Este acceso se ampara en el Reglamento de Medicamentos Humanos de 2012 (Human Medicines Regulations 2012), que obliga a una justificación clínica detallada y a la obtención del consentimiento informado ⁵⁶.

Los farmacéuticos hospitalarios británicos son responsables de validar la idoneidad de la medicación solicitada, asegurar que el almacenamiento y la dispensación cumplen con las normativas, y coordinar la monitorización de la efectividad y seguridad. Además, participan activamente en la notificación de sospechas de reacciones adversas mediante el sistema nacional Yellow Card Scheme, gestionado por la MHRA⁵⁷.

El principio de proporcionalidad terapéutica se aplica en guías clínicas y deontológicas del General Medical Council y de la Royal Pharmaceutical Society, como criterio para garantizar que el tratamiento propuesto ofrece un beneficio clínico justificado en relación con los riesgos y el coste de oportunidad, especialmente en el uso de medicamentos innovadores en fases tempranas⁵⁸.

En EEUU el acceso a medicamentos en situaciones especiales se articula principalmente a través del Expanded Access Program (EAP), que permite usar fármacos en investigación fuera de ensayos clínicos cuando el paciente padece una enfermedad grave o potencialmente mortal, no existen alternativas terapéuticas satisfac-

torias y el beneficio potencial justifica el riesgo previsto⁵⁹. El EAP contempla tres modalidades: paciente individual (incluida la submodalidad de uso de emergencia), cohorte/tamaño intermedio y protocolo de tratamiento (treatment IND) promovido por el titular del desarrollo del medicamento⁶⁰.

Los requisitos clave incluyen: evaluación favorable del balance beneficio-riesgo, no interferencia con el desarrollo clínico/registro, fabricación conforme a GCP/GMP, y aprobación previa del IRB (o notificación posterior en emergencias) ⁶¹. Para solicitudes de un solo paciente, el clínico puede emplear el Formulario FDA 3926, que simplifica la tramitación ⁶². La farmacovigilancia incluye reporte rápido de acontecimientos adversos graves e inesperados y actualizaciones periódicas a la FDA; el hospital y el investigador principal mantienen la trazabilidad del tratamiento ⁶³.

En paralelo, la Right to Try Act permite el acceso a determinados medicamentos en investigación sin autorización previa de la FDA en circunstancias definidas; sin embargo, su uso real es limitado por la preferencia institucional por el cauce EAP (que incorpora supervisión regulatoria y del IRB) y por consideraciones de proporcionalidad terapéutica y protección del paciente ⁶⁴.

El farmacéutico hospitalario valida elegibilidad y posología, coordina con IRB/FDA y el promotor, implementa planes de manejo de riesgos, asegura cadena de custodia y realiza notificación activa de RAM, integrando datos en sistemas institucionales y en los informes regulatorios⁶⁵. La proporcionalidad terapéutica guía la continuidad o suspensión del tratamiento ante falta de eficacia clínica, toxicidades grado ≥ 3 o afectación de la calidad de vida no compensada por beneficio esperado ⁶⁶.

En Canadá, el Special Access Program (SAP) autoriza el acceso a medicamentos no comercializados para pacientes con enfer-

medades graves o potencialmente mortales cuando los tratamientos convencionales han fracasado, son inadecuados o no están disponibles⁶⁷. La solicitud la cursa el médico responsable (o el servicio clínico), Health Canada evalúa la justificación clínica, la evidencia disponible y la idoneidad de controles y monitorización; el suministro depende de la compañía farmacéutica responsable, que no está obligado a proveer el producto⁶⁸.

El Clinical Trials Application (CTA) regula el uso de medicamentos en investigación dentro de ensayos clínicos; para necesidades asistenciales fuera de ensayo, el SAP es la vía principal. La farmacovigilancia exige que los eventos adversos graves e inesperados se notifiquen en plazos acelerados (p. ej., 15 días), integrándose en Canada Vigilance y en los informes periódicos de seguridad del titular de la autorización⁶⁹.

El farmacéutico hospitalario revisa la estabilidad y calidad del producto, compatibilidades, prepara protocolos de seguimiento (analítica, biomarcadores, escalas funcionales), coordina la trazabilidad y la notificación de RAM a los sistemas provinciales/Canada Vigilance, y participa en comités éticos locales para asegurar que la indicación respeta beneficencia, no maleficencia y proporcionalidad terapéutica⁷⁰.

Criterios operativos frecuentes incluyen: evidencia clínica previa (fase II/III o series de casos sólidas), ausencia de alternativas razonables, consentimiento informado específico y plan de farmacovigilancia con puntos de parada predefinidos (toxicidad, falta de respuesta, o empeoramiento clínico)⁷¹.

En Australia, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado por la Therapeutic Goods Administration (TGA) a través de dos mecanismos principales: el Special Access Scheme (SAS) y el Authorised Prescriber Scheme⁷².

Special Access Scheme (SAS): permite a médicos prescriptores obtener medicamentos no registrados para pacientes individuales cuando no existen alternativas terapéuticas adecuadas. El SAS se divide en tres categorías ⁷³.

- Categoría A: pacientes gravemente enfermos o en riesgo inminente de muerte; la notificación a la TGA se realiza después de la prescripción.
- Categoría B: pacientes que no cumplen los criterios de Categoría A; requiere aprobación previa de la TGA.
- Categoría C: lista de medicamentos preaprobados por la TGA para indicaciones específicas; la notificación se presenta posterior a la prescripción.
- Authorised Prescriber Scheme: permite a médicos con experiencia en una patología determinada prescribir medicamentos no registrados a grupos de pacientes, tras autorización de la TGA y de un comité ético de investigación humana⁷⁴.

La cobertura financiera de los tratamientos depende del Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), aunque en la mayoría de los casos bajo SAS no existe cobertura pública completa, siendo el coste asumido por el paciente o por programas humanitarios de la industria⁷⁵.

El farmacéutico hospitalario evalúa la idoneidad clínica, gestiona la importación o adquisición del producto, garantiza las condiciones de almacenamiento y trazabilidad, coordina la monitorización y reporta reacciones adversas al Adverse Event Management System (AEMS)⁷⁶.

El principio de proporcionalidad terapéutica está recogido en guías éticas del National Health and Medical Research Council (NHMRC), recomendando interrumpir el uso cuando la carga del tratamiento supere los beneficios clínicos previsibles⁷⁷.

En Nueva Zelanda, el acceso a medicamentos en situaciones especiales se gestiona a través de Medsafe y PHARMAC, mediante el mecanismo Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA)⁷⁸.

- NPPA: permite el suministro de medicamentos no financiados o no registrados para un paciente específico, cuando existe justificación clínica y no hay alternativas adecuadas. PHARMAC evalúa la solicitud considerando necesidad clínica, evidencia disponible, y coste-efectividad ⁷⁹.
- Otras vías incluyen importación personal bajo prescripción médica y programas de acceso temprano coordinados con la compañía farmacéutica titular⁸⁰.

PHARMAC puede autorizar cobertura parcial o total bajo NPPA; en ausencia de cobertura pública, el coste recae en el paciente o puede ser asumido por programas de ayuda del titular de comercialización⁸¹.

El farmacéutico hospitalario verifica la documentación NPPA, coordina con PHARMAC y Medsafe, asegura la calidad y trazabilidad del medicamento, implementa protocolos de seguimiento y notifica reacciones adversas al Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM) ⁸².

El principio de proporcionalidad terapéutica se incluye en guías éticas del New Zealand Medical Association y en políticas hospitalarias, priorizando el beneficio clínico tangible frente al riesgo o la carga económica desproporcionada⁸³.

En Japón, el acceso a medicamentos en situaciones especiales está regulado por la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW), principalmente mediante dos mecanismos:

- Expanded Access Clinical Trials (EACT): introducidos en 2016, permiten a pacientes acceder a medicamentos en investigación antes de la aprobación, siempre en el contexto de un protocolo clínico autorizado por el MHLW y supervisado por un comité de ética⁸⁴.
- Programa de Uso Compasivo (Jihi nyūin): autorizado caso a caso, dirigido a pacientes con enfermedades graves sin alternativas terapéuticas; requiere datos de eficacia y seguridad preliminares, consentimiento informado y aprobación ética institucional⁸⁵.

La cobertura puede otorgarse parcialmente a través del National Health Insurance (NHI) para algunos fármacos en programas especiales; en otros casos, el coste es asumido por el paciente o el fabricante bajo programas de apoyo⁸⁶.

El farmacéutico hospitalario supervisa la idoneidad del tratamiento, garantiza el almacenamiento y preparación conforme a normativa GMP/GCP, coordina con el comité ético y con la PMDA, y notifica reacciones adversas al Japanese Adverse Drug Event Report (JADER)⁸⁷.

La proporcionalidad terapéutica está recogida en las Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects (MHLW, 2021), estableciendo que la carga y el riesgo del tratamiento deben estar justificados por el beneficio clínico esperado⁸⁸.

En Corea del Sur, el marco regulador está a cargo del Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). El acceso a medicamentos no registrados se realiza mediante:

- Compassionate Use Program (CUP): autorizado para pacientes con enfermedades graves o raras, sin opciones de tratamiento; requiere evidencia clínica previa y aprobación del MFDS ⁸⁹.
- Early Access Program: facilita el uso de medicamentos con solicitud de registro pendiente, cuando existe necesidad médica urgente y evidencia favorable⁹⁰.

El National Health Insurance Service (NHIS) puede cubrir parcialmente algunos medicamentos bajo CUP, especialmente en enfermedades raras, y existen acuerdos con fabricantes para asumir costes en casos excepcionales⁹¹.

El farmacéutico hospitalario evalúa la justificación clínica, gestiona la importación y almacenamiento, asegura la trazabilidad, elabora protocolos de monitorización y notifica reacciones adversas al sistema Korea Adverse Event Reporting System (KAERS)⁹².

La proporcionalidad terapéutica se aplica según guías del Korean Medical Association y en políticas hospitalarias, con especial énfasis en el equilibrio riesgo-beneficio en pacientes vulnerables⁹³.

En Iberoamérica coexisten marcos de acceso especial que permiten el uso de medicamentos no registrados, en investigación u off-label para patologías graves o raras cuando no hay alternativas satisfactorias. Aunque comparten principios – necesidad clínica, proporcionalidad terapéutica y farmacovigilancia–, difieren en figuras regulatorias, exigencias de evidencia y modelos de notificación^{94,95}. La participación del farmacéutico hospitalario es un

elemento transversal creciente, particularmente en la tramitación, trazabilidad y notificación de reacciones adversas (RAM)⁹⁶.

En Argentina, la ANMAT gestiona el acceso excepcional a medicamentos no registrados o no disponibles mediante solicitudes individuales nominales, además del uso off-label basado en evidencia y consentimiento informado⁹⁷. En enfermedades raras, los hospitales de referencia articulan comités internos que ponderan beneficio-riesgo y proporcionalidad terapéutica antes de elevar la solicitud⁹⁸.

La notificación de RAM se integra al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, con énfasis en eventos graves e inesperados; el farmacéutico hospitalario lidera la trazabilidad y la captura activa de señales en estos usos⁹⁹.

En Brasil, la ANVISA regula los Programas de Acceso Expandido y de Uso Compasivo, además de autorizar importación excepcional para pacientes sin alternativa terapéutica adecuada¹⁰⁰. Se exige justificación clínica, evidencia disponible y plan de gestión de riesgos; off-label se rige por guías clínicas y consentimiento¹⁰¹.

La notificación de RAM se canaliza mediante Vigimed/Notivisa y reportes acelerados; el farmacéutico hospitalario implementa protocolos de seguimiento y puntos de parada clínicos (toxicidad, falta de respuesta) conforme a proporcionalidad terapéutica¹⁰².

En Chile, el ISP autoriza ingreso y uso excepcional de medicamentos no registrados para patologías graves, con aval del equipo clínico responsable del tratamiento y evidencia justificativa; el off-label se sustenta en guías y consentimiento¹⁰³. En tumores sólidos y onco-hematología, los comités oncológicos coordinan accesos tempranos con protocolos de monitorización¹⁰⁴.

La notificación de RAM se integra al Centro Nacional de Farmacovigilancia (ISP), con refuerzo en hospitales de alta complejidad; el farmacéutico hospitalario asegura logística, calidad y registro de resultados clínicos¹⁰⁵.

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) y el Ministerio de Salud habilitan el uso excepcional e importación de medicamentos no disponibles cuando hay necesidad clínica apremiante y ausencia de alternativas terapéuticas; el off-label se decide en comités técnico-científicos con análisis de evidencia¹⁰⁶.

La notificación de RAM se articula con el Centro Nacional de Farmacovigilancia y con sistemas internos de la CCSS; el farmacéutico hospitalario lidera trazabilidad y evaluaciones de seguridad periódicas para mantenimiento o suspensión del tratamiento bajo criterios de proporcionalidad¹⁰⁷.

En México, la COFEPRIS contempla uso compasivo/acceso expandido para medicamentos en investigación o no disponibles, la importación excepcional y el off-label basado en evidencia y consentimiento informado; los hospitales de alta especialidad presentan solicitudes individualizadas por paciente que requiere un plan de monitorización¹⁰⁸.

La notificación de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia es prioritaria en usos especiales; el farmacéutico coordina planes de minimización de riesgos, de-challenge/re-challenge (retirar/reintroducir) cuando procede y criterios de interrupción por toxicidad o ineficacia¹⁰⁹.

En Iberoamérica, por tanto, se requiere justificación clínica sólida y evidencia proporcional al riesgo; los esquemas de acceso expandido suelen demandar datos de fase II/III o series robustas¹¹⁰. La proporcionalidad terapéutica opera como criterio de con-

tinuidad (o suspensión) del tratamiento ante toxicidad $\geq$ grado 3 o ausencia de beneficio clínico significativo¹¹¹. Persiste una brecha entre incidencia real y comunicación oficial; fortalecer la farmacovigilancia activa y la auditoría interna mejora la captura de eventos¹¹². El rol del farmacéutico es central en elegibilidad, trazabilidad, monitorización y notificación; su liderazgo técnico reduce variabilidad y favorece decisiones basadas en evidencia¹¹³.

3. SEGURIDAD CLÍNICA Y FARMACOVIGILANCIA

La seguridad clínica se define como el conjunto de acciones coordinadas para prevenir, detectar y mitigar los riesgos asociados a la atención sanitaria, protegiendo al paciente frente a posibles daños derivados de la propia intervención terapéutica¹¹⁴.

En el contexto del uso especial de medicamentos, este concepto adquiere particular relevancia debido a factores como la Insuficiente evidencia precomercialización, ya que muchos de estos medicamentos carecen de datos robustos de ensayos clínicos fase III en la indicación concreta¹¹⁵, las condiciones clínicas complejas de los pacientes, donde las complicaciones son más frecuentes por presentar alta comorbilidad o fases avanzadas de enfermedad¹¹⁶ y por la escasa experiencia acumulada, que limita la identificación temprana de eventos adversos raros, debido al reducido número de pacientes tratados¹¹⁷.

El enfoque de seguridad clínica en este ámbito de los medicamentos de uso especial implica: a) una evaluación previa individualizada del paciente y del tratamiento, considerando sus antecedentes, comorbilidades y riesgo potencial¹¹⁸; b) la monitorización intensiva durante todo el tratamiento, con protocolos claros para detección precoz de reacciones adversas¹¹⁹; c) el registro sistemático y trazabilidad de la administración y de cualquier incidente¹²⁰; d) la comunicación efectiva entre profesionales, pacientes y cuidadores para garantizar decisiones compartidas y respuestas rápidas ante eventos adversos¹²¹.

Incluso cuando existe experiencia de uso del fármaco en otras indicaciones o poblaciones similares, el traslado a un contexto distinto – por ejemplo, pacientes con diferente perfil etario, mayor fragilidad o condiciones clínicas más graves– introduce incertidumbres relevantes. Estas diferencias pueden modificar el perfil farmacocinético y farmacodinámico, alterar la tolerancia y modificar la probabilidad de aparición de reacciones adversas^{117,122}. En muchos casos, la aparición de eventos adversos inesperados o graves se convierte en la principal causa de suspensión del tratamiento, incluso cuando el beneficio clínico potencial es elevado¹²³.

Teniendo en cuenta que la farmacovigilancia se entiende como el conjunto de actividades destinadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos¹²⁴, en este contexto del uso especial, su relevancia se intensifica debido a la limitada evidencia previa y a la mayor vulnerabilidad clínica de los pacientes.

A nivel internacional, la OMS a través del Programa Internacional de Farmacovigilancia de Uppsala, y organismos como la EMA y la FDA, han establecido marcos específicos para la notificación de sospechas de RAM en contextos de uso compasivo, off-label o acceso expandido^{125,126}. En España, el SEFV-H y los comités hospitalarios de seguridad recogen estas notificaciones, aunque sin una obligatoriedad diferenciada frente a las notificaciones de medicamentos autorizados¹²⁷.

Uno de los retos más significativos es que la baja frecuencia de comunicación no refleja necesariamente una baja incidencia real de RAM en estos usos¹²⁸. La subnotificación puede deberse a la percepción errónea de que el evento adverso es parte de la evolución natural de la enfermedad y no atribuible al medicamento¹²⁹, a la sobrecarga asistencial y la priorización de otras tareas clínicas¹³⁰,

a la ausencia de protocolos internos específicos para el uso especial¹³¹, o a la falta de formación específica en farmacovigilancia para este tipo de terapias¹³².

Como ejemplo característico de estas situaciones se pueden citar el uso compasivo de inhibidores de tirosina quinasa en neoplasias raras: en un hospital de referencia europeo, solo se notificaron 2 RAM graves en 18 meses, a pesar de que el seguimiento clínico identificó toxicidad grado 3-4 en un 35% de los pacientes¹³³. También la utilización off-label de anticuerpos monoclonales en pediatría, donde en un programa nacional las RAM notificadas fueron un 70% inferiores a las esperadas según la literatura, debido a que muchas se consideraron “efectos predecibles” y no se reportaron formalmente¹³⁴, así como las terapias avanzadas CAR-T (células T con receptores quiméricos de antígeno) en acceso temprano, que en los primeros tres programas hospitalarios de uso expandido en España, revelaron una incidencia de síndrome de liberación de citoquinas del 85%, pero la notificación oficial al SEFV-H solo recogió un 40% de los casos¹³⁵.

En todo este contexto de actividad, el farmacéutico hospitalario debe actuar como facilitador activo del proceso de farmacovigilancia, implementando sistemas de captura sistemática de datos, coordinando la retroalimentación con los equipos clínicos y asegurando la trazabilidad de las RAM notificadas¹³⁶. La integración de herramientas digitales, alertas clínicas y auditorías periódicas puede mejorar la sensibilidad del sistema y reducir la brecha entre la aparición y la comunicación de eventos adversos¹³⁷.

La notificación de RAM en medicamentos utilizados en situaciones especiales constituye un elemento esencial para generar evidencia post-autorización y mejorar la seguridad clínica¹³⁸. Sin embargo, los datos demuestran que existe una brecha significativa

entre la incidencia real de eventos adversos y la frecuencia con la que se reportan oficialmente¹³⁹. (**Tabla 3**).

En la práctica hospitalaria, la incidencia estimada se obtiene combinando los datos de monitorización clínica prospectiva recogidos en los servicios de farmacia y unidades especializadas, la revisión sistemática de la literatura y estudios observacionales en cohortes comparables y los registros hospitalarios de toxicidad, aunque estos no siempre se incorporan a los sistemas nacionales de farmacovigilancia¹⁴⁰.

Esta estrategia permite identificar la subnotificación como un fenómeno recurrente, especialmente en el uso compasivo y off-label, donde la ausencia de requisitos regulatorios específicos favorece la omisión de reportes¹⁴¹. (**Figura 3**).

La evaluación de la seguridad clínica en medicamentos utilizados en situaciones especiales requiere un seguimiento a largo plazo, capaz de identificar reacciones adversas tardías, patrones acumulativos de toxicidad y variaciones en el perfil beneficio-riesgo con el paso del tiempo¹⁴². Este seguimiento resulta especialmente relevante cuando los ensayos clínicos previos son limitados en duración o tamaño muestral, lo que deja sin respuesta interrogantes sobre los efectos a medio y largo plazo¹⁴³.

En la práctica hospitalaria y a nivel internacional, las principales fuentes de evidencia a largo plazo incluyen, a) registros nacionales y europeos de pacientes (por ejemplo, EudraVigilance y bases de datos de la OMS, que recogen notificaciones acumuladas y permiten análisis de tendencias¹⁴⁴; b) cohortes hospitalarias prospectivas, mantenidas por servicios de farmacia y unidades clínicas, con recogida sistemática de datos de eficacia y seguridad¹⁴⁵; c) estudios de extensión de ensayos clínicos, que proporcionan datos adicionales sobre el uso continuado¹⁴⁶, así como d) meta-análisis y revisio-

nes sistemáticas centradas en seguridad, que integran múltiples estudios observacionales y experimentales¹⁴⁷.

Los datos a largo plazo en situaciones especiales están sujetos a limitaciones como un sesgo de selección, ya que los pacientes que permanecen en tratamiento suelen ser los que mejor lo toleran¹⁴⁸, a pérdidas en el seguimiento, que pueden infraestimar la incidencia real de RAM tardías¹⁴⁹. También a cambios en la práctica clínica y en las pautas de dosificación durante el seguimiento, lo que dificulta la interpretación de los resultados¹⁵⁰ y a la variabilidad en los criterios diagnósticos de ciertas RAM, especialmente las que se presentan de forma insidiosa¹⁵¹.

Como ejemplos clínicos relevantes se pueden considerar: a) el uso prolongado de inhibidores de checkpoint inmunitarios en oncología: datos de seguimiento a más de 5 años han identificado casos de toxicidad endocrina irreversible, no descrita en los ensayos iniciales¹⁵²; b) la administración crónica off-label de biológicos en enfermedades raras: se han documentado incrementos progresivos de infecciones graves, correlacionados con la duración de la exposición¹⁵³; y c) las terapias génicas de administración única, que aunque no se administran de forma repetida, los efectos secundarios tardíos, como alteraciones en la expresión génica, han aparecido varios años después¹⁵⁴.

El farmacéutico hospitalario tiene un rol esencial en la creación, mantenimiento y explotación de registros de seguridad que integren datos clínicos, analíticos y de farmacovigilancia¹⁵⁵. Además, debe liderar la implementación de protocolos de seguimiento post-tratamiento, especialmente en terapias innovadoras o de riesgo elevado, asegurando la trazabilidad y facilitando la comunicación con organismos reguladores¹⁵⁶.

El uso especial de medicamentos plantea desafíos complejos en términos de seguridad clínica, que requieren un abordaje integral y coordinado entre profesionales, instituciones y autoridades reguladoras¹⁵⁷. Todavía existen retos importantes que llevar a cabo. La brecha entre la incidencia real y la notificada sigue siendo amplia, lo que limita la capacidad para detectar señales tempranas de seguridad¹⁵⁸. Sigue siendo importante la heterogeneidad en los criterios de monitorización y notificación para poder comparar datos entre centros¹⁵⁹. Los recursos humanos y tecnológicos se deben incrementar para implementar sistemas de farmacovigilancia activa¹⁶⁰. La ausencia de datos robustos a largo plazo mantiene áreas grises en el perfil beneficio-riesgo en enfermedades raras o con terapias innovadoras¹⁶¹ y todavía es evidente la fragmentación de la información, con ausencia de integración sistemática de los registros clínicos, bases de datos de farmacovigilancia y publicaciones¹⁶².

Los retos anteriores ponen de manifiesto las posibles oportunidades de mejora en este campo, como a) la implementación de farmacovigilancia activa mediante herramientas digitales y algoritmos que identifiquen automáticamente eventos adversos a partir de la historia clínica electrónica¹⁶³; b) la creación de redes hospitalarias de datos compartidos para consolidar la evidencia en poblaciones reducidas y entornos de alta complejidad¹⁶⁴; c) la colaboración con asociaciones de pacientes, que pueden contribuir con información de seguimiento a largo plazo y detección temprana de efectos no descritos¹⁶⁵; d) La formación continuada del personal sanitario en farmacovigilancia específica para usos especiales, incluyendo el manejo de terapias avanzadas¹⁶⁶; y e) la incorporación del principio de proporcionalidad terapéutica como criterio estructural para decidir la continuidad o suspensión del tratamiento^{167,168}.

La identificación clara de estos retos y oportunidades permite orientar políticas sanitarias y guías clínicas hacia un modelo de uso

especial de medicamentos más seguro, transparente y basado en la evidencia¹⁶⁸.

Como corolario de lo anterior se puede indicar que la seguridad clínica en el uso especial de medicamentos es un componente crítico de la práctica hospitalaria, particularmente en contextos de necesidad clínica y excepcionalidad terapéutica. Avanzar hacia un sistema de farmacovigilancia proactivo e integrado, permitirá optimizar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en situaciones especiales, reduciendo la variabilidad asistencial y aumentando la seguridad del paciente.

4. CASOS CLÍNICOS EN POBLACIONES Y SITUACIONES EXCEPCIONALES

El análisis de casos clínicos representativos constituye una herramienta esencial para comprender el alcance real del uso de medicamentos en situaciones especiales, tanto en lo que respecta a la necesidad clínica como a la excepcionalidad terapéutica. Estos casos permiten ilustrar, desde una perspectiva práctica, a los retos que se enfrentan los profesionales sanitarios – en especial el farmacéutico de hospital– al evaluar, autorizar, supervisar y monitorizar tratamientos que no se encuentran dentro de las indicaciones formalmente aprobadas, o que requieren un acceso excepcional por circunstancias regulatorias, de disponibilidad o de evidencia científica limitada ^{169,170}.

En la práctica clínica, el abordaje de estos escenarios exige un equilibrio delicado entre la urgencia de la intervención y la obligación de garantizar la seguridad del paciente, la proporcionalidad terapéutica y la optimización de recursos sanitarios ¹⁶. A menudo, el contexto incluye pacientes con enfermedades raras, patologías graves o en fases avanzadas, o poblaciones vulnerables (como niños, ancianos o personas con comorbilidades severas), en las que las opciones terapéuticas convencionales han demostrado ser insuficientes o inadecuadas ^{171,172}.

La selección de los casos clínicos responde a criterios clínicos, éticos y metodológicos:

- a) Relevancia clínica: patologías con impacto significativo en la calidad de vida y/o la supervivencia.

- b) Existencia de vacío terapéutico o de alternativas insuficientemente eficaces.
- c) Disponibilidad limitada de evidencia científica, con necesidad de extrapolar datos de otras poblaciones o indicaciones.
- d) Participación activa del farmacéutico de hospital, tanto en la evaluación, preparación y adaptación de dosis de formulaciones especiales, como en la monitorización y seguimiento del tratamiento.

Estos casos se estructuran en seis áreas terapéuticas clave – pediatría, oncología, terapias avanzadas, neurociencias, enfermedades raras y enfermedades autoinmunes– que concentran un volumen considerable de solicitudes de uso especial en la práctica farmacéutica habitual hospitalaria. El análisis comparativo entre áreas permite identificar patrones comunes, como la baja frecuencia de notificación de RAM frente a su probable incidencia real, así como factores diferenciales que dependen del tipo de patología, del perfil del paciente y del entorno regulador ^{173, 174}.

4.1. Casos Clínicos en Población Pediátrica

El uso de medicamentos bajo situaciones especiales en población pediátrica es uno de los ámbitos más complejos de la práctica farmacéutica hospitalaria. La escasez de ensayos clínicos robustos, unida a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas respecto a la población adulta, obliga a recurrir con frecuencia a tratamientos off-label o bajo uso compasivo^{175,176}. La extrapolación de datos desde adultos supone un riesgo añadido, ya que la maduración de órganos y sistemas condiciona la respuesta al fármaco, así como la aparición de reacciones adversas^{177,178}.

En estos escenarios, el farmacéutico de hospital desempeña un papel crucial no solo en la validación de la indicación y la dosificación, sino también en la elaboración de formulaciones adaptadas, la monitorización estrecha y la educación sanitaria a familiares y cuidadores. (**Tabla 4.1**).

4.1.1. Terapia antiviral en infección congénita por citomegalovirus (CMV)

Recién nacido a término diagnosticado de infección congénita por CMV mediante PCR positiva en sangre y orina. Ante la ausencia de alternativas aprobadas para esta indicación, se optó por ganciclovir intravenoso bajo protocolo de uso especial¹⁷⁹. La intervención farmacéutica incluyó el cálculo individualizado de dosis, la monitorización hematológica y el ajuste en función de la función renal. A las seis semanas de tratamiento se observó mejoría clínica y reducción significativa de la carga viral, sin toxicidad grave.

4.1.2. Uso compasivo de nusinersen en atrofia muscular espinal tipo 1 (AME1)

Niño de 9 meses con AME1 confirmada genéticamente, enfermedad neurodegenerativa grave sin tratamiento curativo disponible en el momento. Nusinersen no estaba aún comercializado, por lo que se solicitó acceso compasivo^{180,181}. El farmacéutico hospitalario participó en la validación del protocolo, en el control logístico de importación y en la educación a los padres sobre administración intratecal y signos de toxicidad. Tras iniciar el tratamiento, se evidenció estabilización funcional y ausencia de eventos adversos graves en los primeros 12 meses.

4.1.3. Formulación magistral líquida de ciclofosfamida

Paciente oncológico pediátrico con imposibilidad de deglutir comprimidos por disfagia severa. Se elaboró una formulación magistral líquida de ciclofosfamida en el servicio de farmacia hospitalaria, asegurando estabilidad y biodisponibilidad¹⁸². Esto evitó la interrupción del tratamiento y permitió mantener niveles terapéuticos adecuados, con monitorización clínica estrecha.

4.1.4. Inmunoterapia off-label en leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica

Niña de 7 años con recaída refractaria de LLA, sin opciones convencionales viables. Se solicitó blinatumomab en uso off-label, sustentado en ensayos clínicos pediátricos de segunda línea¹⁸³. El farmacéutico evaluó la dosis, ajustó la velocidad de infusión y monitorizó signos de neurotoxicidad y síndrome de liberación de citoquinas. Se obtuvo respuesta completa a los 28 días, con eventos adversos leves y controlados.

4.1.5. Terapia biológica en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica grave

Adolescente de 13 años con colitis ulcerosa refractaria a corticoides e inmunosupresores convencionales. Se aprobó vedolizumab en régimen off-label, basado en datos extrapolados de adultos y series pediátricas reducidas¹⁸⁴. El farmacéutico gestionó la autorización, supervisó la preparación y facilitó educación sanitaria. Se logró remisión clínica y endoscópica a los seis meses, sin complicaciones relevantes.

En resumen, en la población pediátrica, la excepcionalidad terapéutica se combina a menudo con la necesidad de adaptación de la forma farmacéutica de manera individualizada, lo que amplifica

el papel del farmacéutico de hospital en la continuidad del tratamiento y la seguridad del paciente. Estos casos muestran cómo la intervención farmacéutica, combinada con un seguimiento clínico estrecho, puede optimizar la eficacia y minimizar riesgos en contextos de alta incertidumbre terapéutica^{185,186}.

4.2. Casos Clínicos en Oncología (Tumores sólidos)

El ámbito oncológico concentra un elevado número de solicitudes de uso especial de medicamentos, dado que la rápida evolución de la investigación en este campo contrasta con los tiempos necesarios para la autorización formal de nuevas terapias^{187,188}. Muchos pacientes presentan estadios avanzados de la enfermedad, con fracaso de líneas previas, lo que genera escenarios de necesidad clínica urgente y excepcionalidad terapéutica¹⁸⁹. En este contexto, el farmacéutico de hospital desempeña un papel esencial en la evaluación de la evidencia, la gestión del acceso y la monitorización de la seguridad, particularmente en terapias de alto coste y potencial toxicidad significativa. (**Tabla 4.2**).

4.2.1. Inhibidor de TRK en sarcoma infantil con fusión NTRK

Paciente pediátrico-adolescente de 15 años con sarcoma de partes blandas portador de fusión NTRK, sin respuesta a quimioterapia convencional. Se solicitó larotrectinib en uso compasivo, sustentado en estudios pivotaes y casos publicados con alta tasa de respuesta en este biomarcador^{190,191}. El farmacéutico intervino en la validación de indicación, ajuste de dosis por peso y coordinación del suministro internacional. A las 8 semanas se evidenció reducción tumoral del 70%, con toxicidad mínima.

4.2.2. Inmunoterapia combinada en cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTN)

Mujer de 44 años con CMTN metastásico PD-L1 positivo, en progresión tras quimioterapia con taxanos. Se aprobó el uso compasivo de pembrolizumab en combinación con nab-paclitaxel, sustentado en los resultados del ensayo KEYNOTE-355^{192,193}. El farmacéutico hospitalario intervino en la revisión de la evidencia, validación de la pauta, coordinación de la administración y monitorización de toxicidad inmunomediada. Tras seis meses de tratamiento, la paciente presentó respuesta parcial mantenida, con perfil de toxicidad manejable.

4.2.3. Inmunoterapia secuencial en melanoma metastásico refractario

Paciente de 48 años con melanoma metastásico sin respuesta a nivolumab monoterapia. Se solicitó combinación secuencial con ipilimumab fuera de indicación aprobada, en base a datos de estudios retrospectivos y consenso de expertos^{194,195}. El farmacéutico evaluó criterios de selección, coordinó la programación de infusiones y monitorizó eventos adversos inmunomediados.

El tratamiento con ipilimumab mostró una respuesta clínica moderada, coherente con la evidencia disponible (tasa de respuesta en torno al 10-20%). Durante el tratamiento, el paciente presentó toxicidades inmunomediadas características de ipilimumab, destacando colitis de grado 2-3, exantema cutáneo y una hipofisitis subclínica que requirió manejo endocrinológico. Estas complicaciones condicionaron la intensificación del tratamiento.

4.2.4. Uso off-label de olaparib en cáncer de páncreas metastásico BRCA2+

Mujer de 59 años con cáncer de páncreas metastásico portadora de mutación germinal BRCA2, tratada previamente con platinos. Se autorizó olaparib en uso off-label, sustentado en datos del ensayo POLO y series de casos¹⁹⁶. El farmacéutico gestionó la autorización, evaluó interacciones farmacológicas y monitorizó la toxicidad hematológica. El tratamiento logró el control de la enfermedad durante 7 meses.

4.2.5. Radiofármaco en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Varón de 71 años con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y progresión tras múltiples líneas. Se solicitó lutecio-177-PSMA bajo uso compasivo, sustentado en ensayos clínicos fase III recientes^{197,198}. El farmacéutico verificó criterios de idoneidad, coordinó la logística con el servicio de Medicina Nuclear y estableció un plan de monitorización de toxicidad. Se observó respuesta parcial mantenida y buena tolerancia.

Como se pone de manifiesto con estos ejemplos, el acceso en oncología a terapias innovadoras bajo uso especial responde a la necesidad de actuar frente a tumores con pronóstico adverso y ausencia de alternativas efectivas. El farmacéutico hospitalario asume un papel clave en la validación de la indicación, la gestión logística y la farmacovigilancia proactiva. Estos casos muestran la relevancia de una actuación multidisciplinar y la necesidad de notificar sistemáticamente las reacciones adversas, para mejorar la base de evidencia y optimizar el uso de estos medicamentos^{199,200}.

4.3. Casos Clínicos en Pacientes con Medicamentos de Terapias Avanzadas (MTA)

Las terapias avanzadas – que incluyen medicamentos de terapia génica, medicamentos de terapia celular somática y medicamentos de ingeniería tisular– representan un cambio de paradigma en el abordaje de patologías graves o potencialmente mortales, especialmente en situaciones de ausencia de alternativas terapéuticas. Su acceso suele enmarcarse en programas de uso especial o acceso temprano, dado que la autorización y financiación suelen demorarse respecto a la disponibilidad de datos clínicos^{201,202}. El farmacéutico hospitalario desempeña un papel clave en la evaluación de la evidencia, la preparación y administración de estos tratamientos, la coordinación logística y la farmacovigilancia proactiva.

4.3.1. Terapia CAR-T en linfoma B difuso de células grandes refractario

Varón de 62 años con linfoma B difuso de células grandes en recaída tras múltiples líneas de tratamiento. La terapia CAR-T (axi-cabtagén ciloleucel) se tramitó como acceso regulado bajo programa de medicamentos de uso especial, antes de su financiación^{203,204}. El farmacéutico coordinó la cadena de custodia, el acondicionamiento previo y la monitorización estrecha de toxicidad (síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad). La respuesta fue completa a los 3 meses, con manejo adecuado de toxicidades grado 2.

4.3.2. Terapia génica en atrofia muscular espinal tipo 1 (onasemnogén abeparvovec)

Lactante de 7 meses con diagnóstico genético confirmado de AME tipo 1, pendiente de iniciar tratamiento con nusinersen. Se autorizó onasemnogén abeparvovec bajo uso especial, sustentado

en estudios pivotaes que muestran mejora significativa en la supervivencia y función motora^{205,206}. El farmacéutico gestionó la importación, validó la preparación y colaboró en el seguimiento postinfusión para detección de hepatotoxicidad e infecciones. El paciente mostró progresos motores notables a los 6 meses, sin eventos graves.

4.3.3. Edición génica CRISPR-Cas9 en beta-talasemia transfusión-dependiente

Paciente de 19 años con beta-talasemia mayor, dependiente de transfusiones mensuales. Participó en un programa clínico internacional de edición génica con CRISPR-Cas9 (exagamglogene autotemcel), con datos preliminares de remisión transfusional sostenida^{207,208}. El farmacéutico hospitalario intervino en la validación del protocolo, preparación del acondicionamiento y manejo de la medicación de soporte. A los 12 meses el paciente estaba libre de transfusiones, con perfil de seguridad aceptable.

4.3.4. Implantes de retina artificial en degeneración macular avanzada

Mujer de 58 años con degeneración macular seca en estadio terminal y pérdida visual bilateral grave. Fue candidata a implante de retina artificial (dispositivo Argus II) como parte de un programa de acceso controlado²⁰⁹. El farmacéutico colaboró en la gestión de materiales, validación de compatibilidad y seguimiento de la terapia inmunosupresora asociada para prevenir rechazo. A los 9 meses, la paciente recuperó percepción de formas y movimientos, mejorando la autonomía funcional.

4.3.5. Terapia celular mesenquimal en enfermedad de Crohn fistulizante refractaria

Varón de 36 años con enfermedad de Crohn con fístulas perianales múltiples, refractaria a tratamiento biológico e inmunosupresor. Recibió células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (darvadstrocel) bajo acceso especial, basándose en datos de ensayos y registros^{210,211}. El farmacéutico gestionó la trazabilidad celular, la logística de conservación y la documentación de seguimiento. A los 6 meses se observó cierre completo de fístulas y mejoría en la calidad de vida.

En resumen, las MTAs constituyen un campo en rápida expansión, con potencial curativo o modificador de la enfermedad en patologías de pronóstico severo. El acceso temprano requiere una evaluación rigurosa de la evidencia, una gestión logística compleja y una farmacovigilancia intensiva. La participación activa del farmacéutico hospitalario es esencial para garantizar la seguridad y eficacia de estas intervenciones, así como para documentar sus resultados en registros y publicaciones que permitan optimizar la práctica clínica^{212,213}.

4.4. Casos Clínicos en el Área de Neurociencias

Las neurociencias integran tanto patologías neurológicas como psiquiátricas, muchas de las cuales cursan con alta morbilidad, deterioro funcional progresivo y ausencia de terapias curativas. El acceso a medicamentos en situación especial en este campo responde, por lo general, a la necesidad de frenar la progresión, controlar síntomas incapacitantes o revertir procesos potencialmente mortales. La intervención del farmacéutico hospitalario es clave para evaluar la evidencia, garantizar la seguridad y coordinar la logística de acceso^{214,215}. (**Tabla 4.3** y **Tabla 4.4**).

4.4.1. Uso compasivo de tofersen en Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) con mutación SOD1

Varón de 49 años con diagnóstico genético de ELA portador de mutación SOD1, con inicio bulbar y progresión rápida. Se solicitó tofersen bajo uso compasivo, apoyado en datos de ensayos de fase III y extensión abierta que muestran reducción de neurofilamentos y potencial enlentecimiento de la progresión^{216,217}. El farmacéutico hospitalario coordinó la obtención, la preparación intratecal y el seguimiento de la función respiratoria y muscular. A los 9 meses se observó estabilización parcial de la función motora.

4.4.2. Ocrelizumab off-label en Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP) en paciente joven

Mujer de 31 años con EMPP diagnosticada por criterios clínico-radiológicos, en progresión a pesar de terapia sintomática. Se autorizó ocrelizumab off-label antes de la inclusión formal de su indicación en la ficha técnica, sustentado en los resultados del ensayo ORATORIO y recomendaciones de expertos^{218,219}. El farmacéutico validó la pauta, realizó cribado de infecciones latentes y coordinó el seguimiento de eventos adversos. La paciente mostró estabilización clínica y radiológica durante 18 meses.

4.4.3. Cannabidiol en epilepsia refractaria pediátrica

Niño de 8 años con epilepsia refractaria asociada a síndrome de Lennox-Gastaut, con múltiples crisis diarias pese a politerapia. Se autorizó cannabidiol bajo uso compasivo, sustentado en datos de ensayos controlados y registros internacionales^{220,221}. El farmacéutico gestionó la adquisición como medicamento extranjero, calculó la dosificación individualizada y supervisó la titulación. A las 12 semanas las crisis se redujeron un 60%, con buena tolerancia.

4.4.4. Clozapina en psicosis resistente en paciente con enfermedad de Parkinson

Varón de 68 años con enfermedad de Parkinson avanzada y psicosis resistente a quetiapina. Se solicitó clozapina bajo uso especial, dado su perfil único de eficacia en esta situación, con monitorización estricta de agranulocitosis^{222,223}. El farmacéutico coordinó el control hematológico semanal, ajustó dosis para minimizar el empeoramiento motor y elaboró material educativo para el paciente y cuidadores. La sintomatología psicótica remitió significativamente sin pérdida funcional motora relevante.

4.4.5. Ketamina intravenosa en depresión resistente grave con riesgo suicida

Mujer de 45 años con depresión mayor resistente a múltiples antidepresivos y terapia electroconvulsiva. Ingresada por ideación suicida activa, se aprobó ketamina intravenosa para uso hospitalario, sustentado en datos de ensayos y guías de uso de acceso restringido^{224,225}. El farmacéutico hospitalario revisó la pauta, monitorizó la presión arterial y el estado de conciencia, y coordinó la dispensación segura. La paciente presentó una reducción rápida de la ideación suicida a las 24 horas y una mejoría mantenida tras un ciclo de 6 infusiones.

Como corolario se puede indicar que en neurociencias las solicitudes de uso especial abarcan tanto fármacos innovadores como reposicionamientos, con un perfil de uso condicionado por la gravedad, la ausencia de alternativas y la necesidad de intervención rápida. El farmacéutico hospitalario, como garante de la seguridad y la optimización terapéutica, desempeña un papel esencial en la implementación y seguimiento de estas terapias. La documentación de resultados y la comunicación de eventos adversos son indispensables para robustecer la evidencia y guiar futuras decisiones clínicas^{226,227}.

4.5. Casos Clínicos en Pacientes con Enfermedades Raras (EERR)

Las EERR, definidas en Europa como aquellas con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes, presentan desafíos significativos para el acceso a terapias efectivas. La escasez de evidencia robusta, la heterogeneidad clínica y la limitada disponibilidad de tratamientos autorizados obligan, con frecuencia, a recurrir a medicamentos en situación especial. El farmacéutico hospitalario es un actor fundamental en la evaluación, tramitación, seguimiento y registro de estos tratamientos, asegurando que el uso cumpla criterios de necesidad clínica, proporcionalidad terapéutica y seguridad^{228,229}. (**Tabla 4.5**).

4.5.1. Givosiran en porfiria aguda hepática

Mujer de 27 años con diagnóstico de porfiria aguda hepática confirmada por perfil genético y bioquímico, con ≥ 6 crisis anuales graves que requerían hospitalización. Se autorizó givosiran en régimen de uso especial antes de su comercialización, apoyado en los resultados del ensayo ENVISION que mostraron reducción significativa en la frecuencia de crisis^{230,231}. El farmacéutico hospitalario gestionó la adquisición como medicamento extranjero, revisó la pauta subcutánea y coordinó la monitorización de función renal y hepática. Tras 12 meses, las crisis se redujeron en un 85% y no se observaron eventos adversos graves.

4.5.2. Cerliponasa alfa en lipofuscinosis neuronal cerioidea tipo 2 (CLN2)

Niña de 5 años con CLN2 confirmada por análisis genético, que mostraba regresión motora y del lenguaje. Se aprobó cerliponasa alfa bajo uso compasivo, basado en datos de ensayos y progra-

mas de extensión que evidencian enlentecimiento de la progresión neurológica^{232,233}. El farmacéutico participó en la validación de la administración intraventricular, supervisó la manipulación aséptica y coordinó el seguimiento neurológico y bioquímico. La progresión de la enfermedad se estabilizó parcialmente durante el primer año.

4.5.3. Alpelisib en sobrecrecimiento relacionado con mutación PIK3CA

Varón de 19 años con síndrome de sobrecrecimiento segmentario asociado a mutación PIK3CA, con compromiso funcional severo y sin respuesta a cirugía ni tratamientos convencionales. Se autorizó alpelisib bajo uso compasivo, apoyado en datos preliminares de cohortes y series de casos^{234,235}. El farmacéutico ajustó la dosis en función de parámetros antropométricos y tolerancia, y monitorizó glucemia y perfil lipídico. A los 9 meses se observó reducción del volumen lesional y mejoría de la movilidad.

4.5.4. Voretigene neparvovec en amaurosis congénita de Leber por mutación RPE65

Paciente de 14 años con diagnóstico molecular de amaurosis congénita de Leber por mutación bialélica en RPE65, con agudeza visual en declive. Se tramitó acceso temprano a voretigene neparvovec antes de su inclusión en financiación, respaldado por ensayos que demuestran mejoras en la función visual^{236,237}. El farmacéutico coordinó la cadena de frío y la logística quirúrgica, y participó en la elaboración de protocolos para inmunosupresión perioperatoria. El paciente presentó mejoría significativa en pruebas de movilidad en baja iluminación.

4.5.5. Trientina en enfermedad de Wilson resistente o intolerante a penicilamina

Mujer de 33 años con enfermedad de Wilson hepática-neurológica, intolerante a penicilamina por toxicidad cutánea grave y falta de respuesta a zinc. Se solicitó trientina bajo programa especial de importación, avalada por series de casos que documentan eficacia y tolerabilidad en esta población^{238,239}. El farmacéutico hospitalario validó la prescripción, coordinó la importación y el seguimiento de niveles de cobre y función hepática. La paciente alcanzó estabilización bioquímica y mejoría clínica tras 18 meses.

En este ámbito terapéutico de enfermedades raras, el acceso a medicamentos en situación especial es, en muchos casos, la única opción para modificar el curso de la enfermedad. La experiencia documentada en estos casos evidencia que la intervención del farmacéutico hospitalario no solo garantiza la seguridad y la trazabilidad, sino que también contribuye a la generación de datos que pueden orientar decisiones regulatorias y guías clínicas^{240,241}.

4.6. Casos Clínicos en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes (IMIDs)

Las IMIDs constituyen un conjunto heterogéneo de entidades con elevada carga de morbilidad, potencial compromiso multi-orgánico y cursos clínicos fluctuantes. Pese a la expansión de terapias biológicas y moléculas dirigidas, persisten escenarios de vacío terapéutico o necesidad clínica no satisfecha que justifican el uso especial de medicamentos. En este contexto, la intervención del farmacéutico hospitalario es decisiva para: (i) evaluar la proporcionalidad terapéutica; (ii) asegurar trazabilidad y calidad; (iii) implementar planes de seguimiento y farmacovigilancia con puntos de

parada predefinidos; y (iv) facilitar la toma de decisiones compartida con el paciente ^{242,243}.

Se seleccionan casos de las IMIDs en las áreas en donde existe un mayor número de pacientes, como Dermatología, Reumatología y Aparato Digestivo: (Tablas 4.6, 4.7, 4.8).

4.6.1. Dermatología

4.6.1.1. Efgartigimod en pénfigo vulgar refractario

Mujer de 41 años con pénfigo vulgar mucocutáneo, refractario a corticoides a dosis altas, azatioprina y rituximab (2 ciclos), con actividad elevada (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score, ABSIS 42). Se gestionó uso especial de efgartigimod (modulador FcRn) apoyado en la evidencia preliminar de reducción rápida de IgG patógenas^{244,245}. El farmacéutico lideró la justificación clínica, la logística de suministro y el plan de monitorización (infecciones, Ig totales). A las 8 semanas se documentó caída >60% de anti-desmogleína y descenso de ABSIS a 18, sin infecciones graves.

4.6.1.2. Rituximab en pénfigo foliáceo severo con alta comorbilidad

Varón de 68 años con pénfigo foliáceo extenso, corticodependencia y diabetes mal controlada; fracaso a micofenolato. Se aprobó rituximab fuera de indicación siguiendo esquemas onco-hematológicos adaptados y profilaxis infecciosa²⁴⁶. El farmacéutico optimizó premedicación, revisó interacciones y planificó vigilancia de hipogammaglobulinemia. A los 6 meses: remisión parcial sostenida, reducción marcada de corticoides.

4.6.1.3. Dupilumab off-label en dermatitis atópica grave <6 años

Niño de 4 años con dermatitis atópica grave (EASI 40), mal control con emolientes, corticoides tópicos potentes y ciclosporina. Se tramitó dupilumab off-label, sustentado en datos de extensión pediátrica y series reales con mejoría rápida del prurito y del EASI^{247,248}. El farmacéutico calculó dosis por peso, coordinó educación familiar y monitorizó eosinofilia/queratoconjuntivitis. A las 12 semanas: EASI 7, DLQI familiar mejorado.

4.6.1.4. Ustekinumab en hidradenitis supurativa refractaria

Mujer de 29 años (Hurley III) refractaria a adalimumab y antibióticos combinados. Se autorizó ustekinumab off-label por racional Th1/Th17 y evidencia de series de casos²⁴⁹. El farmacéutico definió el esquema de inducción-mantenimiento y monitorización (infecciones/hematología). A los 6 meses se observó reducción de lesiones inflamatorias $\geq 50\%$ y descenso de dolor.

4.6.1.5. Apremilast en lupus cutáneo discoide severo

Varón de 36 años con lupus discoide crónico, refractario a antipalúdicos, corticoides tópicos, y talidomida intolerada. Se planteó apremilast off-label por señal de eficacia en casos refractarios y perfil de seguridad favorable²⁵⁰. Intervención farmacéutica: evaluación de interacciones (CYP), educación sobre EA digestivos, plan de fotoprotección. Mejoría clínica y reducción de lesiones hiperqueratósicas a los 4 meses.

4.6.2. Aparato digestivo

4.6.2.1. Vedolizumab en colitis ulcerosa pediátrica refractaria

Adolescente de 14 años con colitis ulcerosa extensa, refractaria a corticoides y anti-TNF. Se tramitó vedolizumab en uso especial considerando perfil de seguridad intestinal selectivo y evidencia pediátrica creciente²⁵¹. El farmacéutico coordinó el escalado de dosis por peso y la vigilancia de infecciones. Se obtuvo remisión clínica y endoscópica a los 6 meses.

4.6.2.2. Upadacitinib off-label en enfermedad de Crohn refractaria grave

Mujer de 28 años con enfermedad de Crohn ileocólica, fracaso a anti-TNF y ustekinumab, con actividad alta (CDAI 420). Se aprobó upadacitinib off-label (JAK1) con consentimiento reforzado²⁵². El farmacéutico llevó a cabo el cribado TB/VHB, participó en la educación de señales de alarma y en el control de lípidos. Se obtuvo remisión clínica (CDAI 140) y descenso de PCR a 12 semanas.

4.6.2.3. Tacrolimus oral en colitis ulcerosa refractaria

Varón de 35 años con colitis ulcerosa corticodependiente y fracaso a tiopurinas/anti-TNF. Se aprobó tacrolimus oral fuera de indicación como terapia puente, con TDM (C_{min} 8–12 ng/mL)²⁵³. El farmacéutico hospitalario ajustó dosis/niveles, la prevención de nefrotoxicidad y las interacciones (CYP3A4). Se obtuvo respuesta clínica rápida y descenso de corticoides.

4.6.2.4. Tofacitinib en colitis ulcerosa con contraindicación a biológicos

Paciente de 62 años con colitis ulcerosa y múltiples comorbilidades (insuficiencia cardíaca, antecedentes de neoplasia), con contraindicación relativa a biológicos. Se autorizó tofacitinib tras evaluación de riesgos trombóticos e infecciosos²⁵⁴. El farmacéutico intervino en la gestión del consentimiento informado, perfil lipídico, profilaxis de herpes zóster. Se obtuvo remisión clínica mantenida a 9 meses sin EA graves.

4.6.2.5. Budesonida de liberación controlada en hepatitis autoinmune refractaria

Mujer de 47 años con hepatitis autoinmune insuficientemente controlada con prednisona y azatioprina (ALT/IgG elevadas). Se gestionó budesonida off-label como alternativa con menor exposición sistémica, apoyada en series de casos²⁵⁵. El farmacéutico intervino en la gestión de las equivalencias terapéuticas, la vigilancia de insuficiencia portal (contraindicación) y los objetivos bioquímicos. Se obtuvo normalización progresiva de transaminasas a las 16 semanas.

4.6.3. Reumatología

4.6.3.1. Anifrolumab en lupus eritematoso sistémico (LES) refractario

Mujer de 32 años con LES cutáneo-articular activo refractario a micofenolato (MMF), hidroxicloroquina (HCQ) y corticodependencia. Se aprobó anifrolumab bajo acceso especial por alta actividad interferón-mediada²⁵⁶. El farmacéutico gestionó la vacunación

previa, la educación sobre riesgo de herpes zóster y el seguimiento y vigilancia infecciosa. Se obtuvo disminución sustancial de actividad (SLEDAI) y retirada gradual de corticoides.

4.6.3.2. Belimumab en nefritis lúpica activa

Varón de 27 años con nefritis lúpica clase IV, refractaria a MMF y corticoides. Se gestionó belimumab IV como uso especial complementario a inmunosupresión optimizada²⁵⁷. El farmacéutico gestionó los filtros de estabilidad, la coordinación con Nefrología y la monitorización farmacocinética de MMF. Se obtuvo descenso de proteinuria y mejoría de función renal a los 6–12 meses.

4.6.3.3. Abatacept off-label en artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Niña de 9 años con AIJs refractaria/intolerante a anti-interleuquinas 1 y 6 (IL-1/IL-6). Se aprobó abatacept off-label por mecanismo coestimulador y datos de series pediátricas²⁵⁸. El farmacéutico controló la dosificación por superficie corporal, el calendario de vacunación y la farmacovigilancia. Se obtuvo reducción de actividad sistémica y de articulaciones activas a 6 meses.

4.6.3.4. Tocilizumab en arteritis de células gigantes refractaria

Mujer de 71 años con arteritis de células gigantes con recidivas a pesar de esteroides. Se autorizó tocilizumab con plan de desescalado de corticoides²⁵⁹. El farmacéutico gestionó la administración de tocilizumab, el control de los efectos hematológicos y el perfil hepático. Se obtuvo la remisión clínica y descenso de PCR/VSG con reducción sustancial de corticoides.

4.6.3.5. Rituximab en miopatía inflamatoria autoinmune

Varón de 45 años con miopatía inflamatoria seronegativa refractaria (CK >2.000 UI/L, debilidad proximal) no respondedora al tratamiento con corticoides y metotrexato (MTX). Se aprobó rituximab por evidencia de beneficio en subgrupos refractarios²⁶⁰. El rol del fármaco consistió en gestionar el soporte con premedicación, vacunación previa, profilaxis infecciosa y seguimiento de la creatin-quinasa (CK). Se observó la disminución de la CK y la ganancia de fuerza a los 6 meses.

Estos 15 escenarios de excepcionalidad terapéutica en enfermedades autoinmunes ponen de manifiesto que la necesidad clínica y la proporcionalidad justifican el acceso especial a tratamientos. En todos los casos, el farmacéutico de hospital desempeña un papel central validando selección y dosificación, gestionando la logística y la trazabilidad, llevando a cabo planes de monitorización y farmacovigilancia y estableciendo criterios de interrupción (toxicidad $\geq$ G3, ineficacia clínica o carga desproporcionada). La documentación sistemática de resultados y la notificación de RAM apoyan y contribuyen a la evidencia y favorecen la toma de decisiones en comités técnicos sanitarios de Farmacia y Terapéutica y de Ética²⁶¹⁻²⁷¹

4.7. Casos Clínicos de Vacíos Terapéuticos en Pacientes con EERR

La farmacia hospitalaria es esencial en la resolución de vacíos terapéuticos en enfermedades raras y muy poco frecuentes, garantizando el acceso equitativo a tratamientos personalizados.

La preparación individualizada de medicamentos, tanto preparaciones estériles como no estériles, orales líquidas y sólidas, tó-

picas, parenterales e inhaladas, constituyen en la mayoría de los casos la única opción terapéutica en situaciones de ausencia de medicamentos que generan vacío o laguna terapéutica.

Los desabastecimientos de principios activos, así como la ausencia de comercialización de medicamentos huérfanos son las causas que ponen de manifiesto la necesidad de la intervención de los farmacéuticos hospitalarios para resolver la problemática de la vulnerabilidad de la cadena de suministro y de la disponibilidad de alternativas terapéuticas para pacientes que sufren enfermedades raras.

En los 20 casos clínicos siguientes de vacío terapéutico en pacientes con enfermedades raras, las intervenciones del farmacéutico hospitalario demuestran el valor de las mismas mediante el impacto asistencial, con resultados en la mejora de la supervivencia y calidad de vida.. (**Tabla 4.9**).

La normativa española, como el Real Decreto 1015/2009 sobre disponibilidad de medicamentos en condiciones especiales, el Real Decreto 175/2001 de Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficiales²⁷², la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria, las guías PIC/S y EDQM European Paediatric Formulary, EDQM Resolution CM/Res (2016), y la United States Pharmacopeia (USP), proporcionan el marco legal y de calidad para garantizar la seguridad en las preparaciones de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria bajo la responsabilidad del farmacéutico de hospital.

Caso 1. Niemann-Pick tipo C1 (NPC1)

NPC1 es una enfermedad neurodegenerativa lisosomal ultrarara, con una incidencia/prevalencia de ~1/120.000 nacidos vivos

en Europa²⁷³. Está causada por mutaciones en NPC1/2, que conduce a acumulación de colesterol no esterificado en tejidos. Su curso clínico incluye ataxia, disfagia, distonía y deterioro cognitivo progresivo, con alta mortalidad antes de los 20 años. Aunque miglustat está aprobado en Europa, su efecto sobre el curso neurológico es limitado y no existe terapia capaz de atravesar eficazmente la barrera hematoencefálica.

Evidencia clínica: El ensayo fase I/II de Ory et al.²⁷⁴, demostró que la administración intratecal de HP β CD enlentece el deterioro neurológico. Otros estudios de cohortes pediátricas confirmaron estabilización de la marcha y la deglución²⁷⁵.

El servicio de farmacia elaboró soluciones intratecales de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) a partir de materia prima farmacéutica con calidad validada. Estas preparaciones se realizaron bajo Normas de Correcta Elaboración de Medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria, aplicando condiciones estériles de alto riesgo (ISO 5/7), filtración 0,22 μ m, control de endotoxinas y esterilidad, además de validación de concentración y osmolalidad.

El tratamiento se asoció a una estabilización clínica parcial, coherente con la evidencia disponible en programas de uso experimental y ensayos preliminares. Se observaron toxicidades características, destacando hipoacusia neurosensorial progresiva, episodios de meningismo químico y cefalea postpunción, que requirieron monitorización estrecha y ajuste posológico.

Caso 2. Xantomatosis cerebrotendinosa (CTX)

La CTX es una enfermedad metabólica autosómica recesiva con una incidencia/prevalencia de $\sim 1/100.000$, más frecuente en judíos sefardíes²⁷⁶, que se debe a mutaciones en el gen CYP27A1.

Condiciona la acumulación de colesterol en tejidos, cataratas juveniles, xantomas y deterioro neurológico.

El tratamiento con ácido quenodesoxicólico (CDCA) es esencial y de por vida. Sin embargo, en España y otros países europeos se han producido desabastecimientos recurrentes de CDCA, generando vacíos terapéuticos críticos. Los Servicios de Farmacia elaboraron cápsulas y suspensiones de CDCA a partir de principio activo de calidad farmacéutica. Se emplearon técnicas de encapsulación con control de contenido y disolución, y suspensiones en vehículos pediátricos con estabilidad validada a 30 días²⁷⁷.

Ishida et al. (2022) observaron que el tratamiento precoz con CDCA revierte síntomas neurológicos y previene discapacidad²⁷⁸. Sass et al. (2020) describieron cohortes de pacientes europeos tratados exitosamente con formulaciones hospitalarias durante periodos de desabastecimiento²⁷⁹.

Caso 3. Malformaciones linfáticas pediátricas

Las malformaciones linfáticas en pediatría se presentan con una incidencia/prevalencia de $\sim 1/4.000$ nacidos vivos²⁸⁰.

El sirolimus oral está disponible solo en comprimidos. En lactantes y niños pequeños con malformaciones linfáticas, la dosificación requiere ajustes finos por mg/m^2 , inviables con comprimidos.

Se llevan a cabo preparaciones farmacéuticas individualizadas como suspensión extemporánea de sirolimus oral (1 mg/mL) elaboradas en vehículos seguros pediátricos (p. ej., SyrSpend). Se validó su estabilidad físico-química hasta 60 días en refrigeración, biodisponibilidad y homogeneidad de dosis.

Ensayos clínicos pediátricos (Brown et al., 2022; Wiegand et al., 2022) han demostrado reducción significativa del volumen de lesiones y una mejoría funcional^{281,282}.

Caso 4. Enfermedad de Menkes

El Menkes es un trastorno del metabolismo del cobre que se presenta con una incidencia/prevalencia de ~1/300.000 nacidos varones²⁸³. Se caracteriza por la hipotonía, retraso neurológico y cabello “ensortijado”. El tratamiento precoz con cobre histidinato parenteral se presenta como la única opción para mejorar la supervivencia. Por el momento no existen preparados comerciales disponibles en España.

Los servicios de farmacia hospitalaria elaboraron viales de cobre histidinato mediante disolución de la sal de cobre con histidina, ajuste de pH fisiológico, filtración estéril y envasado monodosis. Se aplicaron controles de esterilidad, endotoxinas y concentración.

Panichsillaphakit et al. (2022) describieron una mejoría clínica significativa en neonatos tratados precozmente²⁸⁴. Fujisawa et al. (2022) confirmaron una supervivencia prolongada en cohortes japonesas²⁸⁵.

En España, los servicios de farmacia del Complejo Asistencial Universitario de León y del Hospital Sant Joan de Dèu de Barcelona desarrollaron una formulación magistral novedosa de administración subcutánea con Elesclomol-Cobre (ES-Cu), sometida en la actualidad a protección de patente y que demostró efectividad en la práctica clínica²⁸⁶.

Caso 5. Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDCD)

El PDCD es un trastorno mitocondrial que se presenta con una incidencia/prevalencia de $<1/1.000.000$ ²⁸⁷. Conduce a acidosis láctica grave, retraso del desarrollo y muerte precoz. No existen medicamentos autorizados con dicloroacetato (DCA), pese a su potencial terapéutico.

Las soluciones orales de dicloroacetato (DCA) se utilizan como preparaciones farmacéuticas normalizadas, elaboradas por servicios de farmacia hospitalaria a 50–100 mg/mL, en envases de vidrio ámbar, con validación de pureza por HPLC y control de estabilidad en refrigeración.

Ganetzky & Falk (2021) recomiendan DCA como opción experimental bajo protocolos. Rohde et al. (2022) demostraron reducción de lactato y mejoría clínica en pacientes tratados en protocolos compasivos^{288,289}.

Caso 6. Epidermólisis bullosa (EB) severa

Las úlceras cutáneas de la EB no cuentan con tratamientos tópicos autorizados eficaces. Los pacientes requieren alivio del dolor y cicatrización en lesiones crónicas. Su incidencia/prevalencia en Europa es de $\sim 20/1.000.000$ nacidos vivos²⁹⁰.

Se utiliza como preparación farmacéutica individualizada la crema de sucralfato al 10% para su administración tópica en bases emolientes hipoalergénicas, adaptadas a neonatos y adultos, con estudios de estabilidad microbiológica^{291,292}.

Caso 7. Esclerosis tuberosa compleja (TSC) con angiofibromas faciales

Los angiofibromas faciales se presentan con una incidencia/prevalencia de $\sim 1/6.000-10.000$ nacidos²⁹³. Causan estigmatización estética y sangrado. No existen presentaciones tópicas comerciales de sirolimus.

Se utilizan preparaciones farmacéuticas individualizadas de gel/crema/liposomas tópica de sirolimus, elaboradas al 0,1–1% en vehículos dermatológicos, con validación de homogeneidad y estabilidad hasta 90 días en refrigeración^{294,295}.

Los ensayos clínicos han mostrado una reducción significativa de lesiones, con buena tolerancia^{295,296}. Un estudio clínico español llevado a cabo por Cortell et al. (2025) en los Hospitales Dr. Peset y Hospital Clínico de Valencia demostraron la efectividad del tratamiento tópico con liposomas de sirolimus^{297,298}

Caso 8. Hiperinsulinismo congénito (CHI)

Incidencia/prevalencia en Europa de $\sim 1/50.000$ nacidos vivos²⁹⁹.

El diazóxido se comercializa solo en comprimidos y soluciones IV, inviables en lactantes, por lo que se preparan suspensiones orales de diazóxido a concentraciones en el rango de 10-20 mg/mL en vehículos sin sorbitol, con validación de estabilidad físico-química y microbiológica³⁰⁰.

Revisiones sistemáticas confirman la eficacia de suspensiones extemporáneas en CHI^{301, 302}.

Caso 9. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) pediátrica

La HAP infantil se presenta con una incidencia/prevalencia de ~3 a 5/1.000.000 en niños³⁰³. Para su tratamiento se requieren dosis precisas de bosentán y sildenafil. Las formulaciones comerciales no siempre están disponibles en soluciones orales pediátricas.

Se elaboran soluciones orales extemporáneas de bosentán y sildenafil con estabilidad validada, osmolaridad adecuada y pruebas de compatibilidad con sondas de alimentación, que confirman su seguridad y su efectividad en niños^{304,305,306}.

Caso 10. Anemia de células falciformes (pediátrica)

Incidencia/prevalencia de 1/365 nacidos afrodescendientes en EE.UU.; <1/50.000 en España³⁰⁷

La hidroxiurea se comercializa exclusivamente en cápsulas, dificultando ajustes de dosis en niños. Estudios multicéntricos han confirmado eficacia y seguridad en población pediátrica^{308,309}.

Se utilizan en práctica clínica soluciones orales de hidroxiurea a 100 mg/mL con validación de estabilidad a 90 días en refrigeración y control de uniformidad de dosis³¹⁰.

Caso 11. Cistinosis nefropática

La cistinosis nefropática es una enfermedad lisosomal autosómica recesiva con una incidencia/prevalencia de ~1/100.000 a 1/200.000 nacidos³¹¹ que causa acumulación de cistina en lisosomas con daño renal progresivo y depósitos corneales dolorosos. Aunque existen cápsulas orales de cisteamina, no hay colirios comerciales estables disponibles en muchos países europeos.

En el servicio de farmacia de los Hospitales Lovaina en Bélgica, así como en el del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela se desarrollan colirios de cisteamina al 0,55% en condiciones estériles, en envases multidosis con antioxidantes para mejorar su estabilidad, almacenados refrigerados o congelados, demostrando que su utilización en la práctica clínica reduce los depósitos corneales, mejora la fotofobia y retrasa el daño ocular^{312,313}.

Caso 12. Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)

La LHON es una neuropatía mitocondrial rara con una incidencia/prevalencia en Europa de 1/27.000 a 1/54.000³¹⁴, caracterizada por pérdida súbita de visión central en adolescentes y adultos jóvenes. La idebenona está autorizada en Europa, pero solo está disponible en comprimidos, no aptos para pediatría ni en pacientes con disfagia.

Se utilizan en práctica clínica suspensiones orales de idebenona a 10–20 mg/mL, con validación de estabilidad y biodisponibilidad en servicios de farmacia hospitalaria, que en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas apoyan su uso precoz, con recuperación visual en un subgrupo significativo de pacientes ^{315,316}.

Caso 13. Proteinosis alveolar pulmonar autoinmune (aPAP)

La aPAP es un trastorno poco frecuente con incidencia/prevalencia de 7 a 10/1.000.000³¹⁷, causado por anticuerpos contra GM-CSF, que provoca la acumulación de surfactante en los alvéolos. El lavado pulmonar total es el tratamiento estándar, pero es invasivo y repetitivo.

En el servicio de farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra se incluyeron desde el 2016 las preparaciones de soluciones inhalatorias de GM-CSF a partir de viales de sargramostim, diluidos en suero fisiológico estéril en condiciones asépticas para el tratamiento de la aPAP³¹⁸.

Revisiones recientes confirman la eficacia clínica y la seguridad del GM-CSF inhalado como alternativa menos invasiva³¹⁹.

Caso 14. Trastornos del ciclo de la urea

Los defectos del ciclo de la urea con una incidencia/prevalencia de $\sim 1/52.000$ nacidos³²⁰ generan hiperamonemia potencialmente mortal. Aunque existen sales de fenilbutirato en el mercado, los preparados comerciales no siempre cubren todas las edades o dosis exactas requeridas.

Las soluciones orales de benzoato y fenilbutirato sódicos a distintas concentraciones, con validación de estabilidad y ajuste de palatabilidad para pediatría, se elaboran en los servicios de farmacia hospitalaria para el tratamiento de estos defectos, confirmándose la factibilidad y la eficacia de las formulaciones extemporáneas^{321, 322}.

Caso 15. Síndrome de Bartter neonatal/infantil

El síndrome de Bartter es una tubulopatía hereditaria con una incidencia/prevalencia de $\sim 1/1.000.000$ ³²³. Se caracteriza por hipopotasemia, alcalosis metabólica y retraso del crecimiento. La indometacina es el tratamiento estándar en neonatos, pero no existen formulaciones líquidas pediátricas.

Los servicios de farmacia hospitalaria elaboran suspensiones orales de indometacina (1–5 mg/mL) en vehículos seguros, con validación de estabilidad y biodisponibilidad. Konrad et al. (2021) y

otras revisiones apoyan el uso de indometacina en Bartter neonatal con beneficio clínico significativo^{324,325}.

Caso 16. Papilomatosis respiratoria recurrente (RRP)

La RRP es causada por infección persistente por VPH tipos 6 y 11 en laringe y vías respiratorias, con una incidencia/prevalencia de 1 a 4/100.000 según edad y cobertura vacunal³²⁶. No existen tratamientos antivirales específicos autorizados para uso intralesional. Los pacientes requieren cirugías repetidas por recurrencias, con riesgo de estenosis.

Se utilizan preparaciones farmacéuticas individualizadas de soluciones de cidofovir o bevacizumab off-label, para administración intralesional a partir de viales IV de cidofovir o bevacizumab, en diluciones estandarizadas (cidofovir 2,5–7,5 mg/mL; bevacizumab 2,5–10 mg/mL), en condiciones estériles con control de endotoxinas y etiquetado específico “uso intralesional”, reduciendo recurrencias y prolongando los intervalos libres de cirugía^{327,328,329}.

Caso 17. Hiperoxaluria primaria (HP)

La HP, con una incidencia/prevalencia de 1 a 3/millón³³⁰, causa sobreproducción de oxalato con nefrocalcinosis, insuficiencia renal y riesgo de fallo multiorgánico. El tratamiento incluye alcalinización urinaria y aumento de citraturia. Sin embargo, no hay formulaciones pediátricas comerciales disponibles en muchos países.

En los servicios de farmacia hospitalaria se preparan soluciones orales de citrato potásico en diferentes concentraciones (10–30 mEq/5 mL), ajustando volumen y palatabilidad, con validación de estabilidad, pH y contenido en electrolitos. Las guías internacionales

les recomiendan alcalinización y citrato como pilar terapéutico, respaldado por datos clínicos de práctica hospitalaria^{331, 332}.

Caso 18. Síndromes miasténicos congénitos (SMC)

Los SMC son un grupo heterogéneo de enfermedades neuromusculares con debilidad y fatigabilidad. En Europa tiene una incidencia/prevalencia de 1/2.500 a 1/5.000 nacidos. En España es una enfermedad rara³³³ cuyo tratamiento es la amifampridina, que está disponible en comprimidos, pero los pacientes pediátricos requieren formulaciones líquidas y ajustes de dosis muy precisos.

Para el tratamiento pediátrico, en los servicios de farmacia hospitalaria se elaboran soluciones orales de amifampridina a 1–2 mg/mL, envasadas con fotoprotección en frascos topacio, con validación de fotosensibilidad, contenido y estabilidad.

Estudios observacionales y revisiones confirman una mejora de fuerza y de la tolerancia con titulación individualizada de amifampridina^{334,335}.

Caso 19. Fibrosis quística (FQ) con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

La FQ con infección crónica con *Pseudomonas aeruginosa*, se manifiesta con una incidencia/prevalencia en Europa de 1/2.500 a 1/5.000 nacidos. En España se considera enfermedad rara³³⁶.

Los antibióticos inhalados son fundamentales en FQ, pero los desabastecimientos de colistina inhalatoria obligaron a utilizar viales inyectables reconstituídos para realizar preparaciones farmacéuticas individualizadas de colistimetato sódico en soluciones para nebulización (1–2 MIU/4 mL), con controles de esterilidad y etiquetado de “uso inhalatorio”.

Las guías de la European Cystic Fibrosis Society reconocen el colistimetato nebulizado como estándar terapéutico³³⁷.

Caso 20 - Diabetes insípida nefrogénica hereditaria (DINH)

La DINH, con una prevalencia/incidencia de 5/1.000.000 en varones en formas ligadas a X³³⁸, está causada por mutaciones en el gen AVPR2 o en el gen AQP2. No hay formulaciones pediátricas líquidas de indometacina, fármaco utilizado como coadyuvante junto a diuréticos tiazídicos.

Las suspensiones orales de indometacina se utilizan en práctica clínica en concentraciones de 1–5 mg/mL, en vehículos seguros, con validación de estabilidad, uniformidad de dosis y etiquetado de seguridad gastrointestinal.

Publicaciones recientes documentan una mejoría clínica y reducción de poliuria con el uso de indometacina en solución oral en DINH pediátrica^{339,340}.

5. PROPUESTAS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El uso de medicamentos en situaciones específicas requiere un marco que equilibre acceso e incertidumbre clínica, bajo la supervisión regulatoria y deontológica adecuada. La experiencia europea y norteamericana ha consolidado vías formales de acceso temprano (EMA, FDA) y pautas ético-jurídicas (Convenio de Oviedo) que orientan la proporcionalidad terapéutica y la evaluación beneficio-riesgo en pacientes con alternativas limitadas³⁴¹.

5.1. Propuestas en el ámbito regulatorio y normativo

- **Armonización internacional de criterios.** Se propone una definición armonizada de “acceso compasivo / expanded access” y “uso off-label estructurado”, con requisitos mínimos de evidencia, consentimiento informado reforzado, y farmacovigilancia específica. Debe alinearse con los marcos de EMA y FDA, e incorporar aprendizajes de EAMS-MHRA (Reino Unido), SAP-Health Canada, SAS-TGA (Australia) y EAP-PMDA (Japón).
- **Inclusión explícita del principio de proporcionalidad terapéutica.** Las normas y guías deberían mencionar explícitamente la proporcionalidad terapéutica como criterio rector (gravedad, balance beneficio-riesgo, carga para el paciente y alternativas). El Convenio de Oviedo y documentos del Comité de Bioética de España subrayan la primacía de la dignidad, la integridad y la toma de decisiones prudente ante la incertidumbre³⁴².

- **Refuerzo de evaluación ética y seguridad.** Se recomienda exigir revisión por comité de ética y planes de farmacovigilancia/enmascaramiento de sesgos para cualquier programa de uso compasivo u off-label sistemático; en EE. UU., las solicitudes de Expanded Access requieren evaluación por IRB y obligaciones de reporte de seguridad (21 CFR 312). Además, la integración de notificación a EudraVigilance y redes nacionales mejoraría la detección temprana de riesgos.

5.2. Propuestas en el ámbito clínico y farmacéutico hospitalario

- **Registros e interoperabilidad de datos.** Para transformar el uso especial en evidencia agregable, debe registrarse en sistemas interoperables y auditables (p. ej., EudraVigilance para RAM; Orphanet y redes de RWD/RWE europeas como DARWIN EU para caracterización de poblaciones y resultados)³⁴³.
- **Mejora de la comunicación de RAM y seguimiento a largo plazo.** Serían recomendables canales electrónicos simplificados y retroalimentación activa desde las agencias reguladoras; además, incorporar modelos de priorización basados en inteligencia artificial (p. ej., vigiRank del UMC-OMS) para señalización temprana, combinando desproporcionalidad con la calidad de informes^{344,345}. En fármacos de alto riesgo, los planes REMS (FDA) ofrecen un diseño de mitigación transferible a usos especiales complejos, con la salvedad de ajustes recientes por parte de FDA en grupos terapéuticos concretos³⁴⁶.

- **Protocolos estandarizados y rol del farmacéutico.** Las sociedades científicas - SEFH/EAHP/ASHP – deberán impulsar protocolos comunes para selección de pacientes, consentimiento informado, trazabilidad, preparación y dispensación, criterios de parada y reporte sistemático de RAM. Existen guías robustas de ASHP y posicionamientos EAHP sobre gestión segura de medicamentos en investigación y ensayos clínicos^{347,348}.

5.3. Perspectivas de futuro

- **Terapias avanzadas y medicina personalizada.** El aumento de medicamentos de terapia avanzada (ATMP) (terapias génicas, celulares, ingeniería tisular) tensionará los circuitos de acceso especial. Deben integrarse requisitos específicos de calidad/seguimiento de seguridad y redes RWE (p. ej., DARWIN EU) para tomar decisiones dinámicas a lo largo del ciclo de vida^{349, 350}.
- **Inteligencia artificial y análisis predictivo en farmacovigilancia.** Los métodos de priorización multifuente (vigiRank y derivados) demuestran que es posible detectar señales con mayor rendimiento que la desproporcionalidad aislada, acelerando la evaluación experta y la trazabilidad en usos especiales³⁴⁵.
- **Nuevos modelos de colaboración.** Se prevé mayor coordinación multinivel entre hospitales, agencias y asociaciones de pacientes (p. ej., EURORDIS/Orphanet), con guías de acceso temprano más claras y transparencia pública de resultados³⁵¹

5.4. Las propuestas priorizan las siguientes actuaciones:

- Armonización normativa con proporcionalidad terapéutica explícita,
- Protocolos estandarizados liderados por Farmacia Hospitalaria.
- Registro e interoperabilidad orientados a RWE,
- Farmacovigilancia apoyada en IA, y
- Colaboración internacional con participación activa de pacientes.

Este enfoque mejora la equidad, seguridad y ética del acceso temprano, y prepara al sistema para la ola de ATM y terapias dirigidas que transformarán los escenarios de necesidad clínica y excepcionalidad terapéutica en la próxima década.

5.5. Como colorario, se puede indicar:

Los vacíos terapéuticos seguirán siendo una realidad creciente con la aparición de terapias avanzadas y ultraselectivas que no siempre cubren todas las poblaciones (pediatría, pacientes frágiles, vías de administraciones especiales).

Es previsible un incremento de la demanda de formulaciones personalizadas, tanto en medicamentos huérfanos como en nuevas áreas de aplicación de terapias avanzadas (terapia celular y terapia génica)

La Farmacia Hospitalaria deberá fortalecer su capacidad de innovación y producción segura, con sistemas electrónicos de tra-

zabilidad, validación de estabilidad y colaboración con redes internacionales de medicamentos huérfanos.

La colaboración con agencias reguladoras (AEMPS, EMA, FDA) será clave para desarrollar guías armonizadas que faciliten la preparación estandarizada de medicamentos en situaciones especiales.

Por tanto, la autorización de la dispensación de medicamentos en situaciones especiales constituye un proceso deliberativo complejo, en el que el farmacéutico hospitalario asume un papel de garante ético, clínico y regulatorio. Este rol se orienta no solo a dar respuesta a una necesidad clínica inmediata, sino también a contribuir a la seguridad del paciente y a la construcción de un conocimiento colectivo que permita mejorar la práctica farmacéutica habitual en el futuro.

6. ANEXOS, TABLAS Y FIGURAS

Anexo 1.1. Sociedades científicas

Las sociedades científicas desempeñan un papel clave en la elaboración de guías de práctica clínica, recomendaciones y posicionamientos sobre el uso de medicamentos en situaciones especiales. Su participación contribuye a homogeneizar criterios, reforzar la seguridad y respaldar las decisiones de los profesionales sanitarios.

Tabla 1.1. Principales sociedades científicas relacionadas con el uso de medicamentos en situaciones especiales

Sociedad	Ámbito	Área de interés	Contribuciones relevantes
SEFH “Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria”	España	Farmacia hospitalaria, medicamentos en uso especial	Documentos de consenso, guías, formación continuada.
EAHP “European Association of Hospital Pharmacists”	Europa	Farmacia hospitalaria	Posicionamientos europeos, estándares de calidad en el uso de medicamentos.
ASHP “American Society of Health-System Pharmacists”	EE. UU.	Farmacia hospitalaria	Guías y recomendaciones sobre uso seguro de medicamentos en condiciones especiales.
ESMO “European Society for Medical Oncology”	Europa	Oncología médica	Guías clínicas sobre terapias oncológicas y fármacos en indicaciones no autorizadas.
SIOP “International Society of Paediatric Oncology”	Internacional	Oncología pediátrica	Recomendaciones en uso compasivo y ensayos clínicos pediátricos.
SER “Sociedad Española de Reumatología”	España	Reumatología, enfermedades autoinmunes	Guías y consensos sobre uso de terapias biológicas y medicamentos fuera de indicación.
SEN “Sociedad Española de Neurología”	España	Neurología	Posicionamientos sobre tratamientos off-label en enfermedades neurológicas raras.

Anexo 1.2. Asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes contribuyen de manera decisiva a visibilizar la necesidad de acceso a medicamentos en situaciones especiales, particularmente en patologías de baja prevalencia o alta complejidad terapéutica. Su papel abarca desde la defensa de los derechos de los pacientes hasta la colaboración en investigaciones y elaboración de guías clínicas.

Tabla 1.2. Asociaciones de pacientes relevantes en el ámbito de medicamentos en situaciones especiales

Asociación	Ámbito	Área de interés	Contribuciones relevantes
FEDER “Federación Española de Enfermedades Raras”	España	Enfermedades raras	Defensa de acceso a medicamentos huérfanos, participación en políticas públicas.
AECC “Asociación Española Contra el Cáncer”	España	Cáncer en todas sus formas	Apoyo a pacientes, financiación de investigación, defensa de acceso a terapias innovadoras.
CRIS contra el cáncer	España / Internacional	Oncología	Financiación de investigación y acceso a terapias experimentales.
Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL)	España	Hematología oncológica	Programas de apoyo, educación sanitaria y acceso a ensayos clínicos.
Asociación Española de Colangitis Esclerosante Primaria	España	Enfermedades hepáticas raras	Apoyo a pacientes, promoción de investigación y acceso a tratamientos en desarrollo.
EURORDIS “Rare Diseases Europe”	Europa	Enfermedades raras	Coordinación europea de pacientes, participación en marcos regulatorios EMA.

Anexo 2.1. Conceptos bioéticos

Tabla 2.1. Principios bioéticos y su aplicación

Principio bioético	Definición	Aplicación en MSE
Beneficencia	Buscar el máximo beneficio clínico posible para el paciente, aun con incertidumbre	Seleccionar medicamentos con mejor evidencia disponible y potencial de mejora clínica significativa.
No maleficencia	Evitar o minimizar el daño potencial derivado del tratamiento	Evaluar riesgo-beneficio y reducir exposición a efectos adversos graves.
Justicia	Garantizar equidad en el acceso y aplicación de criterios de uso especial	Aplicar criterios de acceso de manera uniforme, sin sesgos.
Autonomía	Respetar el derecho del paciente a decidir sobre su tratamiento tras recibir información adecuada	Proporcionar consentimiento informado comprensible y adaptado.

Tabla 2.2. Proporcionalidad terapéutica: criterios de evaluación

Criterio de evaluación	Descripción
Balance beneficio-riesgo	Comparar la magnitud del beneficio clínico esperado con los riesgos y efectos adversos potenciales
Carga del tratamiento	Analizar toxicidad, impacto funcional, efectos secundarios y calidad de vida
Preferencias del paciente	Integrar valores, expectativas y objetivos terapéuticos expresados por el paciente

Anexo 2.2. Aspectos normativos

Tabla 2.3. Regulación y acceso en países EMA y Reino Unido post-Brexit

País	Autoridad sanitaria	Tipos de acceso regulado	Papel del farmacéutico hospitalario	Requisitos de farmacovigilancia
España	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	Uso compasivo, medicación extranjera, medicamentos en situaciones especiales	Evaluación técnica de solicitudes, seguimiento clínico y coordinación con comité Éticos	Notificación obligatoria de RAM a través de FEDRA
Francia	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	Autorización Temporal de Uso (ATU), acceso nominativo y cohortes	Intervención en la selección de pacientes, control de la dispensación	Farmacovigilancia centralizada con reporte electrónico
Alemania	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Programas de uso compasivo, acceso excepcional	Validación técnica, gestión de inventario especial	Sistema nacional de reporte obligatorio
Italia	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	Uso compasivo, ley 648/96 para uso off-label	Colaboración con médicos solicitantes, control administrativo	Reporte de RAM a base de datos nacional y EMA
Países Bajos	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG-MEB)	Acceso compasivo y uso no registrado bajo solicitud	Participación en protocolos y validación farmacéutica	Seguimiento mediante red nacional Lareb
Reino Unido	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	Early Access to Medicines Scheme (EAMS), Named Patient Supply	Asesoramiento técnico, control de calidad de producto importado	Reporte obligatorio al sistema Yellow Card Scheme

Tabla 2.4. Regulación y acceso en América del Norte

País	Autoridad sanitaria	Tipos de acceso regulado	Papel del farmacéutico hospitalario	Requisitos de farmacovigilancia
Estados Unidos	Food and Drug Administration (FDA)	Expanded Access Program, Right to Try Act	Gestión de protocolos de acceso, control de almacenamiento	Reporte obligatorio a FDA MedWatch
Canadá	Health Canada	Special Access Program (SAP)	Apoyo técnico y documental, verificación de dosis y uso	Farmacovigilancia nacional obligatoria

Tabla 2.5. Regulación y acceso en Asia y Pacífico

País	Autoridad sanitaria	Tipos de acceso regulado	Papel del farmacéutico hospitalario	Requisitos de farmacovigilancia
Japón	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	Uso compasivo bajo Clinical Trial Act	Validación documental, aseguramiento de trazabilidad	Reporte a PMDA y seguimiento post-uso
Corea del Sur	Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)	Acceso excepcional, uso previo a aprobación	Intervención en selección y seguimiento	Registro de RAM y reporte electrónico
Australia	Therapeutic Goods Administration (TGA)	Special Access Scheme (SAS) categorías A, B y C	Gestión logística y validación	Reporte a TGA y seguimiento clínico
Nueva Zelanda	Medsafe	Named Patient Pharmaceutical Assessment	Apoyo técnico, coordinación con médico tratante	Sistema nacional de reporte voluntario y obligatorio en casos graves

Tabla 2.6. Regulación y acceso en Hispanoamérica

País	Autoridad sanitaria	Tipos de acceso regulado	Papel del farmacéutico hospitalario	Requisitos de farmacovigilancia
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	Uso compasivo, medicamentos no registrados	Asesoramiento técnico, control documental	Reporte obligatorio a ANMAT
Brasil	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	Uso compasivo, importación excepcional	Validación y control de prescripción	Sistema nacional de reporte de RAM
Chile	Instituto de Salud Pública (ISP)	Uso compasivo, medicamentos extranjeros	Coordinación con médico y comité Ético	Reporte obligatorio a ISP
Costa Rica	Ministerio de Salud	Importación y uso excepcional	Supervisión de almacenamiento y dispensación	Registro nacional de RAM
México	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	Uso compasivo, medicamentos huérfanos	Apoyo documental y técnico	Reporte a COFEPRIS y seguimiento clínico

Anexo 3. Notificaciones de RAM

Tabla 3. % de RAM notificadas vs estimadas en uso especial de medicamentos hospitalario

Categoría	Notificación oficiales (%)	Incidencia estimada mín (%)	Incidencia estimada máx(%)
Uso compasivo	s/d	20	40
Uso off-label	s/d	30	50
Uso hospitalario (global)	18	10	19

Los valores 's/d' indican que no existen datos desagregados de notificación oficial en el SEFV-H para esa categoría.

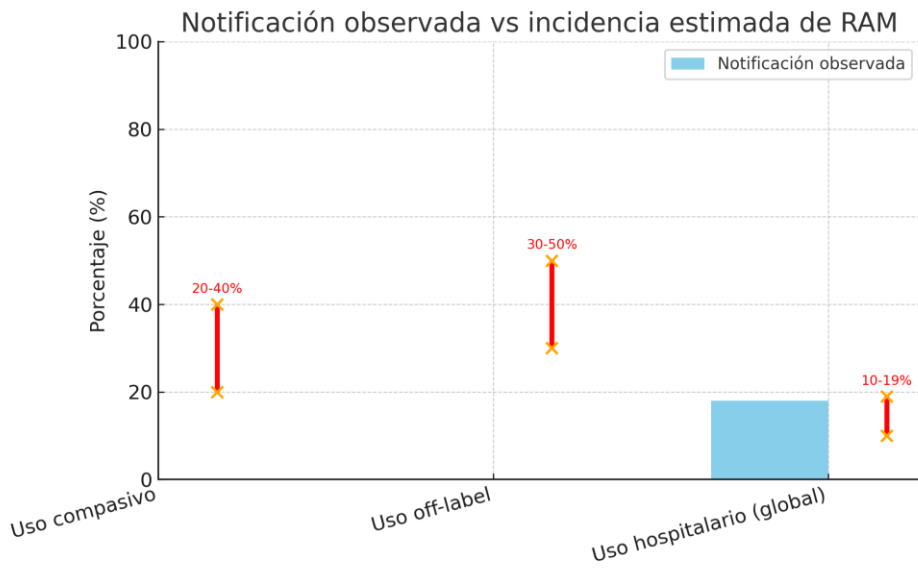


Figura 3. % de RAM observada (notificada) vs incidencia estimada según categoría

Anexo 4. Casos Clínicos

Tabla 4.1. Casos clínicos en Pediatría

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Enfermedad de Pompe infantil	Alglucosidasa alfa (enzima recombinante)	Uso compasivo	Ajuste de dosis por peso, seguimiento de reacciones infusionales	Mejoría funcional motora	Requiere control estricto de RAM
2	Fibrosis quística	Ivacaftor/Lumacaftor	Uso previo a aprobación en población pediátrica	Validación de criterios de inclusión y seguimiento de eficacia	Aumento de función pulmonar	Tratamiento de alto coste
3	Leucemia linfoblástica aguda refractaria	Blinatumomab	Uso compasivo	Preparación segura y seguimiento de neurotoxicidad	Remisión parcial	Necesario manejo multidisciplinar
4	Espasmos infantiles (síndrome de West)	Vigabatrina	Uso off-label en menores de 2 años	Evaluación riesgo-beneficio y ajuste posológico	Control parcial de crisis	Riesgo de pérdida visual
5	Atrofia muscular espinal tipo 1	Nusinersen	Acceso temprano	Apoyo en administración intratecal y monitorización	Mejora motora y respiratoria	Programa de acceso restringido

Tabla 4.2. Casos clínicos en Oncología (tumores sólidos)

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Cáncer de mama metastásico HER2+	Trastuzumab deruxtecan	Uso compasivo	Ajuste de dosis y manejo de toxicidad pulmonar	Respuesta parcial mantenida	Riesgo de neumonitis
2	Cáncer de ovario platino-resistente	Mirvetuximab soravtansina	Acceso temprano	Seguimiento de toxicidad ocular y ajuste de dosis	Estabilización de enfermedad	Uso limitado a centros especializados
3	Carcinoma colorrectal metastásico	Regorafenib	Uso compasivo	Manejo de toxicidad cutánea y hepática	Control parcial de progresión	Necesaria vigilancia estrecha
4	Melanoma metastásico	Tebentafusp	Acceso temprano	Coordinación de administración y seguimiento inmunológico	Respuesta clínica significativa	Disponible solo en centros de referencia
5	Sarcoma de Ewing refractario	Lurbinectedina	Uso compasivo	Validación de protocolos y control de toxicidad hematológica	Respuesta parcial	Necesario apoyo multidisciplinar

Tabla 4.3. Casos clínicos en Neurología

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)	Tofersen (ASO)	Uso pasivo	Coordinación para administración intratecal, ajuste de pauta	Retraso en progresión funcional	Monitorización estrecha de efectos secundarios
2	Ataxia de Friedreich	Omaveloxolona	Acceso temprano	Evaluación de interacción con medicación concomitante	Mejoría de puntuaciones funcionales	Requiere seguimiento prolongado
3	Epilepsia refractaria en adulto joven	Cannabidiol purificado	Uso pasivo	Ajuste posológico y control de interacciones	Reducción de crisis >50%	Manejo en coordinación con neurólogo
4	Neuromielitis Óptica espectral (NMOSD)	Inebilizumab	Acceso temprano	Validación de indicación y coordinación de infusiones	Disminución de recaídas	Alto coste y acceso restringido
5	Miastenia gravis refractaria	Efgartigimod alfa	Uso pasivo	Seguimiento de respuesta clínica y ajuste de intervalo	Mejoría significativa de fuerza muscular	Autorización nominativa necesaria

Tabla 4.4. Casos clínicos en Psiquiatría

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Depresión resistente	Esketamina intranasal	Acceso temprano	Control de administración supervisada en hospital de día	Respuesta clínica en 4 semanas	Necesario control de efectos disociativos
2	Trastorno de estrés post-traumático grave	MDMA asistida en psicoterapia	Uso pasivo en ensayo expandido	Validación de protocolos de administración	Reducción de síntomas sostenida	Requiere entorno terapéutico especializado
3	Trastorno bipolar resistente	Cariprazina	Uso pasivo	Ajuste posológico en función de tolerancia	Estabilización del Ánimo	Control de efectos secundarios extrapiramidales
4	Esquizofrenia resistente	Lumateperona	Acceso temprano	Seguimiento de adherencia y tolerabilidad	Mejoría funcional	Uso limitado en centros de referencia
5	Depresión posparto grave	Zuranolona	Acceso temprano	Validación de criterios y seguimiento domiciliario coordinado	Remisión parcial de síntomas	Vigilancia por posible sedación

Tabla 4.5. Casos clínicos en Enfermedades Raras

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Síndrome de Hunter	Idursulfasa	Uso com-pasivo	Control de reacciones de infusión y ajuste de pauta	Mejoría de parámetros somáticos	Seguimiento multidisciplinar
2	Enfermedad de Gaucher tipo 3	Eliglustat	Acceso temprano	Ajuste posológico individualizado	Reducción de visceromegalia	Uso restringido a casos sin respuesta a terapia enzimática
3	Fibrodysplasia osificante progresiva	Palovaroteno	Uso com-pasivo	Validación de criterios y seguimiento radiológico	Disminución de brotes osificantes	Medicamento huérfano
4	Mucopolisacaridosis tipo IV A (Morquio A)	Elosulfasa alfa	Uso com-pasivo	Ajuste y control de RAM	Mejoría de resistencia física	Seguimiento estrecho en pediatría
5	Anemia de Fanconi	Andrógenos sintéticos	Uso off-label	Evaluación riesgo-beneficio y control hematológico	Estabilización de parámetros sanguíneos	Alternativa temporal antes de trasplante

Tabla 4.6. Casos clínicos en Enfermedades Autoinmunes – Dermatología

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Penfigoide ampoloso refractario	Rituximab	Uso com-pasivo	Ajuste de pauta y control de infecciones	Remisión completa	Vigilancia prolongada
2	Lupus cutáneo crónico refractario	Belimumab	Uso off-label	Evaluación y seguimiento en coordinación con dermatología	Reducción de lesiones cutáneas	Necesario manejo multidisciplinar
3	Dermatomiositis IVIG alta dosis juvenil		Uso com-pasivo	Coordinación en administración y ajuste por peso	Mejoría de fuerza muscular	Riesgo de sobrecarga hídrica
4	Psoriasis pustulosa generalizada	Spesolimab	Acceso temprano	Seguimiento de respuesta clínica y laboratorio	Resolución rápida de lesiones	Uso limitado
5	Alopecia areata severa	Baricitinib	Acceso temprano	Evaluación riesgo-beneficio	Recuperación parcial del cabello	Necesaria autorización especial

Tabla 4.7. Casos clínicos en Enfermedades Autoinmunes – Aparato Digestivo

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Colangitis esclerosante primaria	Ácido obético-lico	Uso compasivo	Ajuste y control de perfil hepático	Mejoría de marcadores bioquímicos	Riesgo de prurito intenso
2	Hepatitis autoinmune refractaria	Tacrolimus	Uso off-label	Ajuste de niveles y control de nefrotoxicidad	Remisión bioquímica	Requiere seguimiento estrecho
3	Enfermedad de Crohn refractaria	Ustekinumab IV alta dosis	Uso compasivo	Ajuste de pauta y control de RAM	Remisión clínica	Coste elevado
4	Colitis ulcerosa grave	Tofacitinib	Uso compasivo	Evaluación de riesgos y coordinación multidisciplinar	Remisión parcial	Riesgo de infecciones
5	Enteropatía autoinmune	Sirolimus	Uso compasivo	Ajuste de niveles y control de toxicidad	Mejoría clínica significativa	Uso limitado a centros expertos

Tabla 4.8. Casos clínicos en Enfermedades Autoinmunes – Reumatología

Caso	Patología	Medicamento	Tipo de acceso	Intervención FH	Resultado clínico	Observaciones
1	Artritis idiopática juvenil sistémica	Canakinumab	Uso compasivo	Validación de dosis y control de infecciones	Remisión mantenida	Seguimiento multidisciplinar
2	Lupus eritematoso sistémico grave	Voclosporina	Acceso temprano	Ajuste de niveles y control renal	Mejoría de proteinuria	Uso restringido
3	Vasculitis asociada a ANCA refractaria	Avacopan	Acceso temprano	Coordinación en administración oral y seguimiento	Remisión parcial	Uso en centros acreditados
4	Esclerosis sistémica	Nintedanib	Uso compasivo	Seguimiento de función pulmonar	Estabilización de FVC	Vigilancia de efectos GI
5	Síndrome de Behcet refractario	Apremilast	Uso compasivo	Ajuste de dosis y control de tolerancia	Reducción de lesiones orales	Vigilancia por posibles interacciones

Tabla 4.9. Casos clínicos con vacío terapéutico e intervención imprescindible de FH

Área terapéutica	Caso	Enfermedad	Incidencia / Prevalencia	Preparación FH
Metabólicas lisosomales	1	Niemann-Pick C1	~1/120.000	HPβCD intratecal
	2	Xantomatosis cerebrotendinosa	1 a 9/100.000	CDCA cápsulas/suspensión
Vasculares / linfáticas	3	Malformaciones linfáticas	1/4.000	Sirolimus suspensión oral
Metales / metabolismo	4	Menkes	1/300.000 varones	Cobre histidinato inyectable
Metabólicas mitocondriales	5	Déficit piruvato DH (PDCD)	<1/1.000.000	DCA solución oral
Dermatológicas / genodermatosis	6	Epidermolisis bullosa	20/1.000.000	Sucralfato crema
Neurocutáneas	7	Esclerosis tuberosa	1/6.000 a 1/10.000	Sirolimus gel/Liposomas
Endocrino-metabólicas	8	Hiperinsulinismo congénito	1/50.000	Diazóxido suspensión
Cardiopulmonares pediátricas	9	Hipertensión pulmonar pediátrica	3 a 5/millón	Bosentán y sildenafil solución
Hematológicas	10	Anemia falciforme	1/365 afrodescendientes; <1/50.000 en España	Hidroxiurea solución oral
Metabólicas lisosomales	11	Cistinosis nefropática	1/100.000 a 1/200.000	Colirio cisteamina
Neuroftalmológicas	12	LHON	1/27.00 a 1/54.000	Idebenona suspensión
Respiratorias / alveolares	13	Proteinosis alveolar autoinmune	7 a 10/millón	GM-CSF inhalado
Metabólicas ciclo urea	14	Trastornos del ciclo de la urea	1/52.000	Benzoato / fenilbutirato solución
Nefrológicas / tubulopatías	15	Bartter neonatal	1/1.000.000	Indometacina suspensión
Respiratorias / ORL	16	Papilomatosis respiratoria recurrente	1 a 4/100.000	Cidofovir / bevacizumab intralesional
Metabólicas nefrourológicas	17	Hiperoxaluria primaria	1 a 3/millón	Citrato potásico solución
Neuromusculares	18	Síndromes miastónicos congénitos	1 a 9/millón	Amifampridina solución
Respiratorias / infecciosas	19	Fibrosis quística + P. aeruginosa	1/2.500 a 1/5.000 nacidos	Colistina nebulizada
Nefrológicas endocrinas	20	DINH	5/millón varones	Indometacina suspensión

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (2016). Emergency use of unproven interventions outside clinical trials: MEURI framework. <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/meuri>
2. Organización Mundial de la Salud - WHO (2023). WHO Model List of Essential Medicines, 23rd List. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EMI-2023.02>
3. European Medicines Agency - EMA (2007). Guideline/Q&A on compassionate use (EMA/27170/2006; EMA/72144/2006). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use>
4. Unión Europea (UE) (2004). Reglamento (CE) 726/2004, art. 83 – Uso compasivo. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
5. Therapeutics Good Administration - TGA (2023). Special Access Scheme (SAS). <https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/access-unapproved-therapeutic-goods/special-access-scheme-sas>
6. Ministry of Health, Labour and Welfare (2016). Notification No. 0122-7 – Compassionate Use (Japan). <https://www.pmda.go.jp/files/000228047.pdf>
7. Food and Drug Administration - FDA (2018). Understanding Unapproved Use (“Off-Label”). <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. Uso fuera de Ficha Técnica (off-label) – Instrucciones. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/utilizacion-de-medicamentos-ya-autorizados-en-condiciones-distintas/>
9. Food and Drug Administration - FDA (2024). Expanded Access – Public Health Focus. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>

10. Health Canada (2024). Special Access Programme (SAP) – Guidance. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance-documents.html>
11. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002
12. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. AAC/CPC (ANSM/Légifrance). <https://www.legifrance.gouv.fr/>
<https://ansm.sante.fr>
13. Grupo Español de Farmacia Oncológica (SEFH–GEDEFO). Documento de consenso uso compasivo onco-hematología. <https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/consenso/uso-compasivo>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS (2023). Uso de medicamentos en investigación (uso compasivo). <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/uso-de-medicamentos-en-investigacion/>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS (2023) Acceso a medicamentos en situaciones especiales (portal). <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/>
16. Beauchamp & Childress (2019). Principles of Biomedical Ethics (8th ed.). <https://global.oup.com/academic/product/principles-of-biomedical-ethics-9780190640873>
17. Jonsen, A. R., Siegler, M., & Winslade, W. J. (2015). Clinical ethics: A practical approach to ethical decisions in clinical medicine (8th ed.). McGraw-Hill.
18. Pellegrino & Thomasma (1993). The Virtues in Medical Practice. Oxford University Press
19. Emanuel, Wendler & Grady (2000). What makes clinical research ethical? JAMA. <https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2701>
20. Begaud, B., & Montastruc, J. L. (2019). Adverse drug reactions in special access contexts. Therapie, 74(2), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.08.001>
21. World Health Organization - WHO (2018). Pharmacovigilance in special situations. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/310967>
22. Gracia D (2008). Fundamentos de bioética (3.ª ed.). Triacastela

23. Lolas Stepke & Quezada (2003). Bioética clínica. Editorial Mediterraneo
24. Rodríguez-Arias & Simón-Lorda (2010). Proporcionalidad terapéutica en medicina. *Revista de Bioética y Derecho*, (18), 3–15
<https://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/272>
25. World Health Organization - WHO (2014). Ethical considerations for use of unregistered interventions (EVD).
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130997>
26. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. (2024). Early Access to Medicines Scheme (EAMS). <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>
27. 21 CFR 312 Subpart I – Expanded Access.
<https://www.law.cornell.edu/cfr/text/21/part-312/subpart-I>
28. Organización Panamericana de la Salud OPS (2023). Acceso a medicamentos y tecnologías sanitarias: Avances y desafíos.
<https://www.paho.org/es/documentos/acceso-medicamentos-y-tecnologias-sanitarias-americas-avances-desafios>
29. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA (2023). Medicamentos vitales no disponibles.
<https://www.invima.gov.co/medicamentos-vitales-no-disponibles>
30. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA (2013). RDC n° 38/2013 - Acesso expandido/uso compassivo.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html
31. PHARMAC (NZ). Exceptional Circumstances Framework.
<https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/the-funding-process/policies-manuals-and-processes/exceptional-circumstances-framework-including-the-named-patient-pharmaceutical-assessment-policy>
32. European Association Hospital Pharmacy EAHP (2016/2020). Position paper on access/patient safety.
<https://www.eahp.eu/publications/position-papers>
33. European Society for Medical Oncology. (2022). ESMO position paper on compassionate use of medicines. ESMO.
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-position-paper-on-compassionate-use>
34. European Hematology Association (EHA). (2023). Policy statement on early access to medicines. EHA. <https://ehaweb.org/advocacy/policy-papers/>

35. Asociación Española de Pediatría. AEP (2022). Uso de medicamentos fuera de ficha técnica en pediatría. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/documentos>
36. EURORDIS. (2023). Rare diseases and early access to medicines. <https://www.eurordis.org/publications>
37. Organización Panamericana de la Salud - OPS (2021). Participación de pacientes en comités de acceso a medicamentos. <https://www.paho.org/es/documentos/participacion-pacientes-comites-acceso-medicamentos>
38. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria – SEFH (2021). Escuela de pacientes. <https://www.sefh.es/escuela-de-pacientes.php>
39. Alianza General de Pacientes (AGP). <https://alianzadepacientes.org/>
40. Foro Español de Pacientes (FEP). <https://forodepacientes.org/>
41. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). <https://www.enfermedades-raras.org/>
42. Asociación Española contra el Cáncer (AECC). <https://www.contraelcancer.es/es>
43. SEFH. Procedimientos de farmacia hospitalaria sobre medicamentos en situaciones especiales. <https://www.sefh.es/>
44. Ministerio de Sanidad (2023). Estrategia de Seguridad del Paciente del SNS (línea de farmacovigilancia). <https://www.mschs.gob.es/>
45. Ministère de la Santé. Accès précoce (AAP) y accès compassionnel (AAC). <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
46. HAS. Accès précoce et compassionnel aux médicaments – reforma 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3276573
47. CNIL. Référentiel – accès compassionnel (tratamiento de datos). https://www.cnil.fr/sites/cnil/files/atoms/files/referentiel_-_acces_compassionnel.pdf
48. BfArM. Compassionate Use Programmes – formulario de notificación. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/Notification_form.docx
49. BfArM. Información general sobre ensayos clínicos y acceso compasivo. https://www.bfarm.de/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/_node.html

50. GBA. Información sobre uso fuera de indicación (Off-Label) en Alemania. <https://www.g-ba.de/>
51. MEB (NL). Pharmacovigilance in a European context (con Lareb/PRAC). <https://english.cbgiarverslag.nl/annualreport/2016/01/pharmacovigilance-in-a-european-context>
52. Lareb. Netherlands Pharmacovigilance Centre – reporte de RAM. <https://www.lareb.nl>
53. KNMG. Code of Conduct for Doctors – principios éticos. <https://www.knmg.nl/download/knmg-code-of-conduct-for-doctors>
54. MHRA. Yellow Card – notification site. <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>
55. MHRA. Yellow Card – professionals guide. <https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>
56. GMC. Decision making and consent. <https://www.gmc-uk.org/professional-standards/the-professional-standards/decision-making-and-consent>
57. GMC. Taking a proportionate approach (sección). <https://www.gmc-uk.org/professional-standards/the-professional-standards/decision-making-and-consent/taking-a-proportionate-approach>
58. NICE. Early Access to Medicines Scheme – rol y apoyo. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/nice-advice-service/early-access-to-medicines-scheme>
59. Code of Federal Regulations. (2024). 21 CFR Part 312 Subpart I– Expanded access to investigational drugs for treatment use. U.S. Government Publishing Office. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-312/subpart-I>
60. U.S. Food and Drug Administration. (2022). Expanded access to investigational drugs for treatment use– Questions and answers: Guidance for industry. FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expanded-access-investigational-drugs-treatment-use-questions-and-answers>
61. U.S. Food and Drug Administration. (2024). Individual patient expanded access applications: Form FDA 3926– Guidance for industry. FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/individual-patient-expanded-access-applications-form-fda-3926-guidance-industry>

62. U.S. Food and Drug Administration. (2023). IND safety reports. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-safety-reports>
63. U.S. Food and Drug Administration. (2019). Right to Try Act: Information for patients and physicians. FDA. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/right-try>
64. Joffe, S., & Lynch, H. F. (2021). Right to try and expanded access to investigational drugs: Ethical and policy issues. *Journal of Law and the Biosciences*, 8(1), lsab003. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsab003>
65. Health Canada. (2020). Special Access Program (SAP): Guidance document for industry and practitioners. Government of Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance.html>
66. Government of Canada. (2024). Food and Drug Regulations, C.01.017– Serious adverse drug reaction reporting. Justice Laws Website. https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870
67. Nova Scotia Health. (2023). Special Access Program medication policy. Nova Scotia Health Authority. <https://policy.nshealth.ca>
68. Health Canada. (2024). Health Canada’s special access programs: Request a drug. Government of Canada.
69. Health Canada. (2022). Canada Vigilance Program. Government of Canada.
70. IWK Health (2021). Medication Management Policy /Procedure. IWK Health.
71. Health Canada (2022). Special Access Programme – Drugs. Government of Canada.
72. Therapeutic Goods Administration. (2023). Special Access Scheme and Authorised Prescriber Scheme. Australian Government, Department of Health. <https://www.tga.gov.au/resources/resource-library/special-access-scheme>
73. Therapeutic Goods Administration. (2023). Special Access Scheme – Category A, B and C guidance. Australian Government. <https://www.tga.gov.au/how-use-special-access-scheme>
74. Therapeutic Goods Administration. (2023). Authorised Prescriber Scheme: Guidance for medical practitioners. Australian Government.

<https://www.tga.gov.au/resources/resource-library/authorised-prescriber-scheme>

75. Pharmaceutical Benefits Scheme. (2024). About the PBS. Australian Government, Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/about-the-pbs>
76. Therapeutic Goods Administration. (2024). Reporting adverse events and side effects (AEMS). Australian Government. <https://www.tga.gov.au/reporting-adverse-events>
77. National Health and Medical Research Council. (2018). National statement on ethical conduct in human research. Australian Government. <https://www.nhmrc.gov.au/research-policy/ethics/national-statement-ethical-conduct-human-research>
78. PHARMAC. (2022). Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA) policy. PHARMAC New Zealand. <https://pharmac.govt.nz/nppa>
79. PHARMAC. (2022). NPPA application process and decision criteria. PHARMAC New Zealand.
80. Medsafe. (2023). Access to unapproved medicines. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/RIss/unapp.asp>
81. PHARMAC. (2022). NPPA funding decisions and criteria. PHARMAC New Zealand.
82. Centre for Adverse Reactions Monitoring. (2023). Reporting adverse reactions. University of Otago / Medsafe. <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>
83. New Zealand Medical Association. (2014). Code of ethics for medical practitioners. NZMA.
84. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. (2016). Expanded Access Clinical Trials: Implementation guidance. PMDA, Japan. <https://www.pmda.go.jp>
85. Ministry of Health, Labour and Welfare. (2017). Compassionate Use Program (Jihi nyūin) overview. MHLW Japan.
86. Ministry of Health, Labour and Welfare. (2021). Ethical guidelines for medical and health research involving human subjects. MHLW Japan. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/ikenkyu/index.html>

87. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. (2023). Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) system. PMDA. <https://www.pmda.go.jp/english/safety/reports>
88. National Health Insurance. (2022). Coverage of unapproved and compassionate use medicines. Government of Japan.
89. Ministry of Food and Drug Safety. (2021). Compassionate Use Program (CUP). MFDS Korea. <https://www.mfds.go.kr/eng>
90. Ministry of Food and Drug Safety. (2021). Early Access Program for investigational medicines. MFDS Korea.
91. National Health Insurance Service. (2022). Coverage for rare diseases and special access medicines. NHIS Korea.
92. Ministry of Food and Drug Safety. (2022). Korea Adverse Event Reporting System (KAERS). MFDS. <https://www.mfds.go.kr/eng>
93. Korean Medical Association. (2019). Code of ethics and professional guidelines. KMA.
94. World Health Organization. (2016). Good practices in compassionate use programmes and expanded access to investigational drugs. WHO Technical Report.
95. Pan American Health Organization. (2020). Compassionate use of medicines in the Americas: Regulatory overview. PAHO.
96. Méndez, C. A., & Cabral, I. (2019). Hospital pharmacists' role in special access to medicines in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 43, e20. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.20>
97. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2021). Solicitud de medicamentos de uso compasivo y no registrados. ANMAT.
98. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). (2020). Reglamento de comités de ética hospitalarios para medicamentos de acceso especial.
99. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2022). Sistema Nacional de Farmacovigilancia: Manual de procedimientos. ANMAT.
100. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021). Resolução RDC nº 38/2013 – Programas de Acesso Expandido e Uso Compassivo. ANVISA.
101. Ministério da Saúde (Brasil). (2022). Diretrizes clínicas nacionais para uso fora de bula.

102. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2023). Vigimed/Notivisa: Procedimientos de farmacovigilância.
103. Instituto de Salud Pública de Chile. (2022). Reglamento de acceso excepcional a medicamentos no registrados. ISP.
104. Ministerio de Salud de Chile. (2021). Guía para comités oncológicos en acceso temprano a medicamentos.
105. Instituto de Salud Pública de Chile. (2023). Centro Nacional de Farmacovigilancia: Manual de procedimientos.
106. Caja Costarricense de Seguro Social. (2022). Normativa de acceso excepcional e importación de medicamentos. CCSS.
107. Ministerio de Salud de Costa Rica. (2021). Farmacovigilancia: Procedimiento de notificación y evaluación periódica.
108. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2022). Lineamientos para uso compasivo y acceso expandido. COFEPRIS.
109. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2023). Centro Nacional de Farmacovigilancia: Procedimientos de reporte y gestión de riesgos. COFEPRIS.
110. Pan American Health Organization. (2020). Evidencia clínica y acceso expandido en enfermedades raras en América Latina. PAHO.
111. Asociación Latinoamericana de Ética Médica. (2019). Declaración sobre proporcionalidad terapéutica en acceso a medicamentos.
112. Pan American Health Organization. (2021). Strengthening pharmacovigilance systems in Latin America: Gaps and opportunities. PAHO.
113. Delgado, A., & Ruiz, M. (2022). Hospital pharmacists and special access medicines: Leadership and evidence-based practice. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 44(2), 345–356. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01319-4>.
114. Institute of Medicine. (2000). *To err is human: Building a safer health system*. Washington, DC: National Academies Press.
115. Eichler, H. G., Bloechl-Daum, B., Abadie, E., Barnett, D., König, F., & Pearson, S. (2008). Bridging the efficacy–effectiveness gap: A regulator’s perspective on addressing variability of drug response. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(11), 812–823. <https://doi.org/10.1038/nrd2657>.
116. Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*, 520(7549), 609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>.

117. Eichler, H. G., Oye, K., Baird, L. G., Abadie, E., & Rasi, G. (2012). Adaptive licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(3), 426–437.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2011.322>.
118. World Health Organization. (2009). Conceptual framework for the International Classification for Patient Safety. Geneva: WHO.
119. European Medicines Agency. (2017). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. London: EMA.
120. Institute for Safe Medication Practices. (2016). Medication safety self-assessment for hospitals. ISMP.
121. Vincent, C., Burnett, S., & Carthey, J. (2013). The measurement and monitoring of safety in healthcare. London: The Health Foundation.
122. Kesselheim, A. S., Myers, J. A., & Avorn, J. (2013). Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for rare diseases. *JAMA*, 310(22), 2405–2412.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.282034>
123. Booth, C. M., & Tannock, I. F. (2014). Randomised controlled trials and population-based observational research: Partners in the evolution of medical evidence. *British Journal of Cancer*, 110(3), 551–555.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2013.725>
124. World Health Organization. (2002). The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO.
125. World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre. (2023). WHO Programme for International Drug Monitoring. UMC
126. European Medicines Agency, & U.S. Food and Drug Administration. (2019). EMA–FDA pharmacovigilance cluster reports. EMA/FDA.
127. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2022). Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H): Guía de notificación. Madrid: AEMPS.
128. Hazell, L., & Shakir, S. A. W. (2006). Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Safety*, 29(5), 385–396.
<https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
129. Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T., & Figueiras, A. (2009). Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Safety*, 32(1), 19–31. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00002>

130. Gallo, P., & Egualé, T. (2018). Barriers to adverse drug reaction reporting in hospital practice. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(4), 878–886. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0624-2>
131. Oosterhuis, I., van den Bemt, P. M. L. A., & Egberts, T. C. G. (2019). Hospital adverse drug event reporting systems: Current status and improvement strategies. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(5), 609–616. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02635-5>
132. Ribeiro-Vaz, I., Silva, A. M., Santos, C. C., & Cruz-Correia, R. (2016). Strategies to promote spontaneous reporting of adverse drug reactions by healthcare professionals: A systematic review. *Drug Safety*, 39(9), 807–820. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0425-8>
133. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). (2022). Informe de resultados de uso compasivo de inhibidores de tirosina quinasa en tumores raros. <https://www.sefh.es/>
134. Asociación Española de Pediatría (AEP). (2023). Uso off-label de anticuerpos monoclonales en población pediátrica. <https://www.aeped.es/>
135. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2023). Informe de seguridad de terapias CAR-T en programas de acceso temprano. <https://www.aemps.gob.es/>
136. American Society of Health-System Pharmacists. (2018). ASHP guidelines on the pharmacist's role in medication safety. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(19), 1493–1517. <https://doi.org/10.2146/ajhp180155>
137. Aagaard, L., & Hansen, E. H. (2010). Information technology and pharmacovigilance: Opportunities for improvement. *Drug Safety*, 33(6), 537–544. <https://doi.org/10.2165/11532330-000000000-00000>
138. World Health Organization. (2018). Reporting and learning systems for medication errors: The role of pharmacovigilance centres. Geneva: WHO.
139. Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
140. Egualé, T., Buckeridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., Hanley, J. A., & Tamblyn, R. (2016). Drug safety monitoring using hospital registries: Strengths and limitations. *BMJ Open*, 6(3), e010151. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010151>
141. Palleria, C., Leporini, C., Chimirri, S., Marrazzo, G., Sacchetta, S., Bruno, L., ... & Gallelli, L. (2013). Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two “challenging” case reports. *Journal*

- of Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 4(Suppl 1), S66–S72.
<https://doi.org/10.4103/0976-500X.120957>
142. Hoekman, J., Boon, W., Bouvy, J. C., & Ebbers, H. C. (2015). Use of patient registries for regulatory and reimbursement decision-making on medicines in Europe: A cross-sectional survey. *Value in Health*, 18(6), 751–758. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.005>
 143. Trotta, F., & Traversa, G. (2019). Long-term safety data from clinical trials and postmarketing studies: Challenges and opportunities. *Drug Safety*, 42(9), 1043–1051. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00826-6>
 144. European Medicines Agency. (2023). EudraVigilance: European database of suspected adverse drug reaction reports. EMA.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
 145. Pontes, H., Clavenna, A., & Bonati, M. (2014). Safety registries in clinical practice: Experience and perspectives. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(7), 745–750. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1671-1>
 146. Wolfs, C. J. A. M., et al. (2017). Long-term extension studies in drug development: Safety and value. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 8(8), 277–285. <https://doi.org/10.1177/2042098617715380>
 147. Zhang, J., et al. (2016). Systematic reviews and meta-analyses of adverse events: Scope, quality, and utility. *BMC Medical Research Methodology*, 16(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0149-2>
 148. Amit, O., He, R., & Simon, R. (2011). Bias in estimating treatment effects in clinical trials due to selective patient dropout. *Clinical Trials*, 8(6), 702–711. <https://doi.org/10.1177/1740774511425480>
 149. Fewtrell, M. S., Kennedy, K., Singhal, A., Martin, R. M., Ness, A., Hadders-Algra, M., Koletzko, B., & Lucas, A. (2008). How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomized trials and prospective studies? *Archives of Disease in Childhood*, 93(6), 458–461.
<https://doi.org/10.1136/adc.2007.127316>
 150. Sheikh-Taha, M., & Dimassi, H. (2017). Changes in prescribing patterns and dosing: Implications for drug safety evaluation. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(4), 745–753. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0485-y>
 151. Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2010). Clarification of terminology in drug safety: Definitions and distinctions between adverse drug reactions, adverse events, and medication errors. *Drug Safety*, 33(10), 865–867.
<https://doi.org/10.2165/11536830-000000000-00000>

152. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
153. Kotton, C. N., & Lortholary, O. (2014). Immunosuppressive biologics and risk of opportunistic infections. *Clinical Infectious Diseases*, 58(12), 1789–1798. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu120>
154. High, K. A., & Roncarolo, M. G. (2019). Gene therapy. *New England Journal of Medicine*, 381(5), 455–464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706910>
155. European Association of Hospital Pharmacists. (2016). EAHP statement on hospital pharmacists' roles in medication safety and pharmacovigilance. EAHP.
156. International Society of Pharmacovigilance. (2020). Hospital-based pharmacovigilance: Best practices for post-treatment monitoring. ISOP.
157. European Medicines Agency. (2017). Pharmacovigilance risk assessment: Challenges and future directions. EMA.
158. Sultana, J., Cutroneo, P., & Trifirò, G. (2013). Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 4(Suppl 1), S73–S77. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.120957>
159. Gagne, J. J., et al. (2014). Variability in safety reporting and monitoring across hospitals: Implications for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(9), 930–938. <https://doi.org/10.1002/pds.3631>
160. Strengthening Pharmaceutical Systems (SPS). (2011). Pharmacovigilance systems strengthening: Manual for resource-limited settings. Arlington, VA: Management Sciences for Health.
161. Ruff, P., & Little, R. F. (2016). Approaches to clinical uncertainty in rare cancers and innovative therapies. *The Oncologist*, 21(6), 692–697. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0482>
162. Stausberg, J., & Hasford, J. (2011). Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events: A review of current data. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 49(7), 537–545. <https://doi.org/10.5414/CP201535>
163. Banerjee, A., et al. (2020). Artificial intelligence in pharmacovigilance: Scoping review and future directions. *Drug Safety*, 43(4), 351–368. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00858-y>

164. Trifirò, G., et al. (2019). Big data for pharmacovigilance: Opportunities and challenges. *Drug Safety*, 42(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0716-9>
165. Levitan, B., Getz, K., Eisenstein, E. L., Goldberg, M., Harker, L. A., Hesterlee, S. E., ... & Hoos, A. (2018). Patient-reported outcomes in drug development: Opportunities for patient organizations. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 52(5), 527–533.
<https://doi.org/10.1177/2168479018755056>
166. Vora, P., et al. (2020). Pharmacovigilance education in healthcare curricula: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(3), 303–315. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02759-8>
167. Jansen, L. A., & Sulmasy, D. P. (2010). Proportionality, futility, and the ethics of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 202–205.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.9337>
168. World Health Organization - WHO (2020). A global strategy for pharmacovigilance: Towards more effective systems. Geneva: WHO.
169. Emanuel, E. J., Wendler, D., Killen, J., & Grady, C. (2004). What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(5), 930–937.
<https://doi.org/10.1086/381709>
170. European Medicines Agency (EMA). (2017). Compassionate use of medicines. EMA/409815/2017. <https://www.ema.europa.e>
171. Haffner, M. E., Whitley, J., & Moses, M. (2002). Two decades of orphan product development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(10), 821–825.
<https://doi.org/10.1038/nrd941>
172. Tambuyzer, E. (2010). Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(12), 921–929. <https://doi.org/10.1038/nrd3275>
173. Eichler, H. G., Bloechl-Daum, B., Abadie, E., Barnett, D., König, F., & Pearson, S. (2010). Relative efficacy of drugs: An emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(4), 277–291. <https://doi.org/10.1038/nrd3079>
174. Naci, H., Carter, A. W., & Mossialos, E. (2015). Why the drug development pipeline is not delivering better medicines. *BMJ*, 351, h5542.
<https://doi.org/10.1136/bmj.h5542>
175. AAP Committee on Drugs. (2014). Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*, 133(3), 563–567.

176. Ceci, A., Felisi, M., Catapano, M., Baiardi, P., & Bonifazi, D. (2006). Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): The balance after 10 years. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62(5), 543–549. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02700.x>
177. Conroy, S., & Choonara, I. (2013). Implications of off-label and unlicensed drug use in children. *Drug Safety*, 36(1), 5–12. <https://doi.org/10.1007/s40264-012-0009-9>
178. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology—Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMr035092>
179. Kimberlin, D. W., Jester, P. M., Sánchez, P. J., Ahmed, A., Arav-Boger, R., Michaels, M. G., ... National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. (2015). Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *New England Journal of Medicine*, 372(10), 933–943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400916>
180. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723–1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
181. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., ... De Vivo, D. C. (2018). Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 625–635. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
182. Nahata, M. C., Allen, L. V., & Smick, S. C. (2014). *Extemporaneous formulations for pediatric, geriatric, and special needs patients* (3rd ed.). American Pharmacists Association.
183. Turner, M. A., Catapano, M., Hirschfeld, S., Giaquinto, C., & Global Research in Paediatrics Network. (2014). Paediatric drug development: The impact of evolving regulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.01.001>
184. Rocchi, F., & Tomasi, P. (2011). The development of medicines for children. Part of a new children's clinical research strategy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(Suppl. 1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0940-5>

185. Locatelli, F., Zugmaier, G., Mergen, N., Bader, P., Jeha, S., Schlegel, P. G., ... Topp, M. S. (2018). Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer Journal*, 8(10), 114. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0142-4>
186. Conrad, M. A., Stein, R. E., Maxwell, E. C., Dunn, A., Grossman, A. B., & Griffiths, A. M. (2019). Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(1), 178–192. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy241>
187. Burock, S., Mehnert, A., & Jaehde, U. (2016). Access to innovative cancer drugs in Europe: A review of compassionate use and managed entry schemes. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 23. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00023>
188. Salas-Vega, S., Iliopoulos, O., & Mossialos, E. (2017). Assessment of overall survival, quality of life, and safety benefits associated with new cancer medicines. *JAMA Oncology*, 3(3), 382–390. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4166>
189. Fojo, T., & Grady, C. (2009). How much is life worth: Cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(15), 1044–1048. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp177>
190. Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., DuBois, S. G., Lassen, U. N., Demetri, G. D., ... Hyman, D. M. (2018). Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
191. Hong, D. S., DuBois, S. G., Kummar, S., Farago, A. F., Albert, C. M., Rohrberg, K. S., ... Hyman, D. M. (2020). Larotrectinib in adult patients with solid tumours: A multi-centre, open-label, phase I/II trial. *The Lancet Oncology*, 21(4), 531–540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3)
192. Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S., Nowecki, Z., Im, S. A., Yusof, M. M., ... Schmid, P. (2020). Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*, 396(10265), 1817–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)

193. Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., ... Emens, L. A. (2018). Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
194. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
195. Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., Weber, J. S., Margolin, K., Hamid, O., ... Wolchok, J. D. (2015). Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>
196. Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., ... O'Reilly, E. M. (2019). Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(4), 317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
197. Morris, M. J., De Bono, J. S., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., ... Sartor, O. (2021). Phase III study of lutetium-177–PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(12), 1091–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
198. Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., ... Scott, A. M. (2018). [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): A single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(6), 825–833. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)
199. Gyawali, B., Sullivan, R., & Booth, C. M. (2019). Access to cancer medicines in low- and middle-income countries. *The Lancet Oncology*, 20(11), e559–e566. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30459-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30459-7)
200. Davis, C., Naci, H., Gurrpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by the European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ*, 359, j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>
201. Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). Advanced therapy medicinal products: Current and future perspectives. *Journal of*

- Market Access & Health Policy, 4(1), 31036.
<https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
202. European Medicines Agency. (2018). Advanced therapy medicinal products: Overview. European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
 203. Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B., Jacobson, C. A., ... Go, W. Y. (2017). Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2531–2544.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>
 204. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., ... Neelapu, S. S. (2019). Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*, 20(1), 31–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
 205. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., ... Kaspar, B. K. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
 206. Al-Zaidy, S., Pickard, A. S., Kotha, K., Alfano, L. N., Lowes, L., De Vivo, D. C., ... Mendell, J. R. (2019). Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric Pulmonology*, 54(2), 179–185. <https://doi.org/10.1002/ppul.24203>
 207. Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y. S., Domm, J., Eustace, B. K., ... Corbacioglu, S. (2021). CRISPR–Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 384(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
 208. Kanter, J., Walters, M. C., Krishnamurti, L., Mapara, M. Y., Kwiatkowski, J. L., Rifkin-Zybutz, R., ... Tisdale, J. F. (2022). Biologic and clinical efficacy of exagamglogene autotemcel (exa-cel) in severe sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 387(17), 1649–1660.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202678>
 209. Humayun, M. S., Dorn, J. D., da Cruz, L., Dagnelie, G., Sahel, J. A., Stanga, P. E., ... Greenberg, R. J. (2012). Interim results from the international trial of Second Sight’s visual prosthesis. *Ophthalmology*, 119(4), 779–788. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.028>
 210. Panés, J., García-Olmo, D., Van Assche, G., Colombel, J. F., Reinisch, W., Baumgart, D. C., ... Danese, S. (2016). Expanded allogeneic adi-

- pose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet*, 388(10051), 1281–1290.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
211. Molendijk, I., Bonsing, B. A., Roelofs, H., Peeters, K. C., Wasser, M. N., Dijkstra, G., ... van der Meulen-de Jong, A. E. (2015). Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 149(4), 918–927. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.014>
 212. Hanna, T. P., Shafiq, J., Delaney, G. P., Vinod, S. K., Thompson, S. R., Armstrong, B. K., & Barton, M. B. (2020). The fraction of patients with cancer who benefit from radiotherapy: A population-based modelling study. *The Lancet Oncology*, 21(8), 1073–1080.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-5)
 213. Marks, P., Gottlieb, S., & Woodcock, J. (2017). An FDA viewpoint on unique considerations for cell and gene therapy products. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(10), 719–720.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2017.154>
 214. Cummings, J., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., & Taghva, K. (2021). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 7(1), e12179.
<https://doi.org/10.1002/trc2.12179>
 215. Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., ... van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17071.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
 216. Miller, T. M., Cudkowicz, M. E., Genge, A., Shaw, P. J., Sobue, G., Buccelli, R. C., ... Graham, D. (2022). Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *New England Journal of Medicine*, 387(12), 1099–1110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204705>
 217. Cudkowicz, M. E., Glass, J. D., Shefner, J. M., Genge, A., Matson, J., Zhang, L., ... Bennett, C. F. (2021). Phase 3 study of tofersen in SOD1 ALS and open-label extension. *Neurology*, 97(24), e2284–e2295.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012911>
 218. Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., ... Wolinsky, J. S. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 209–220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>

219. Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., ... Kappos, L. (2020). Ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: Updated safety and efficacy from the extension of the phase III trials. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(12), 1729–1739.
<https://doi.org/10.1177/1352458520905079>
220. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., ... Friedman, D. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011–2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
221. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., ... Gunning, B. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 391(10125), 1085–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
222. Parkinson Study Group. (1999). Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 340(10), 757–763.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401003>
223. Pollak, P., Tison, F., Rascol, O., Destée, A., Péré, J. J., Senard, J. M., ... Morselli, P. L. (1999). Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: A randomised, placebo controlled study with open follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 473–479.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.67.4.473>
224. Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>
225. Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
226. Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorff, D. A., & Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value in Health*, 11(1), 44–47.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>

227. Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
228. Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., ... International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. (2015). Rare disease terminology and definitions– a systematic global review: Report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value in Health*, 18(6), 906–914.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
229. Ferreira, C. R. (2019). The burden of rare diseases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(6), 885–892.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
230. Balwani, M., Sardh, E., Ventura, P., Peiró, P. A., Rees, D. C., Stölzel, U., ... Badminton, M. N. (2020). Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2289–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913147>
231. Ventura, P., Cappellini, M. D., Biolcati, G., Guida, C. C., Rocchi, E., Casini, A., ... Cappellini, M. D. (2016). A case series of patients with acute hepatic porphyrias receiving givosiran in an expanded access program. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 9, 98–103.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.09.003>
232. Schulz, A., Ajayi, T., Specchio, N., de Los Reyes, E., Gissen, P., Ballon, D., ... Waisbren, S. (2018). Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *New England Journal of Medicine*, 378(20), 1898–1907.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712649>
233. Nickel, M., Simonati, A., Jacoby, D., Lezius, S., Kilian, D., Van de Graaf, B., ... Kohlschütter, A. (2018). Disease characteristics and progression in patients with CLN2 disease: Data from the CLN2 disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13, 152.
<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0895-9>
234. Venot, Q., Blanc, T., Rabia, S. H., Berteloot, L., Ladraa, S., Duong, J. P., ... Canaud, G. (2018). Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*, 558(7711), 540–546.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9>
235. Keppler-Noreuil, K. M., Rios, J. J., Parker, V. E., Semple, R. K., Lindhurst, M. J., Sapp, J. C., ... Biesecker, L. G. (2015). PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(2), 287–295. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36836>

236. Russell, S., Bennett, J., Wellman, J. A., Chung, D. C., Yu, Z. F., Tillman, A., ... Maguire, A. M. (2017). Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10097), 849–860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
237. Maguire, A. M., Russell, S., Wellman, J. A., Chung, D. C., Yu, Z. F., Tillman, A., ... Bennett, J. (2019). Long-term follow-up of safety and efficacy of voretigene neparvovec in patients with RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: A phase 1/2 trial. *Ophthalmology*, 126(9), 1273–1285. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.006>
238. Weiss, K. H., Gotthardt, D. N., Klemm, D., Merle, U., Ferenci, P., Schaefer, M., ... Stremmel, W. (2011). Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*, 140(4), 1189–1198. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.034>
239. Weiss, K. H., & Stremmel, W. (2014). Clinical considerations for an effective medical therapy in Wilson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1315(1), 81–85. <https://doi.org/10.1111/nyas.12356>
240. Bell, S. A., & Tudur Smith, C. (2014). A comparison of interventional clinical trials in rare versus common diseases: An analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 170. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0170-0>
241. Tambuyzer, E., Vandendriessche, B., Austin, C. P., Brooks, P. J., Larsson, K., Miller Needleman, K. I., ... Lochmüller, H. (2020). Therapies for rare diseases: Therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(2), 93–111. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0049-9>
242. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Kostov, B., Sisó-Almirall, A., Bosch, X., Buss, D., ... Stone, J. H. (2015). Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 14(8), 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.008>
243. Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
244. Howard, J. F., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T., ... Nowak, R. J. (2021). Safety and efficacy of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): A multicentre, randomised,

- placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 20(7), 526–536. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00159-9)
245. Ulrichs, P., Guglietta, A., Dreier, T., van Bragt, T., Hanssens, V., Hofman, E., ... de Haard, H. J. (2018). Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 128(10), 4372–4386. <https://doi.org/10.1172/JCI97911>
 246. Joly, P., Maho-Vaillant, M., Prost-Squarcioni, C., Hebert, V., Houivet, E., Calbo, S., ... Bernard, P. (2017). First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for pemphigus (Ritux 3): A prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet*, 389(10083), 2031–2040. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3)
 247. Paller, A. S., Siegfried, E. C., Thaçi, D., Wollenberg, A., Cork, M. J., Arkwright, P. D., ... Beck, L. A. (2020). Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(5), 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
 248. Simpson, E. L., Paller, A. S., Siegfried, E. C., Cork, M. J., Wollenberg, A., Arkwright, P. D., ... Boguniewicz, M. (2019). Dupilumab efficacy and safety in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: A randomized, placebo-controlled, phase IIb trial. *British Journal of Dermatology*, 181(1), 80–91. <https://doi.org/10.1111/bjd.17601>
 249. Megna, M., Napolitano, M., Patruno, C., & Villani, A. (2019). Ustekinumab for the treatment of hidradenitis suppurativa: A case series. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(7), 698–700. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1554821>
 250. Kromer, C., Tausche, A. K., & Meurer, M. (2019). Apremilast in cutaneous lupus erythematosus: A case series of three patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(7), e267–e269. <https://doi.org/10.1111/jdv.15546>
 251. Conrad, M. A., Kelsen, J. R., Baldassano, R. N., Denson, L. A., de Zoeten, E. F., Grossman, A. B., ... Hyams, J. S. (2019). Vedolizumab therapy in severe pediatric ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(5), 829–835. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy311>
 252. Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Loftus, E. V., Peyrin-Biroulet, L., Van Assche, G., D’Haens, G., ... Panés, J. (2020). Upadacitinib as induction

- and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 1941–1951.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2013217>
253. Fellermann, K., Tanko, Z., Herrlinger, K. R., Deibert, P., Stange, E. F., & Stein, J. (2002). Response of refractory colitis to tacrolimus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(11), 1903–1909.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01360.x>
 254. Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S., ... Panés, J. (2017). Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>
 255. Manns, M. P., Woynarowski, M., Kreisel, W., Lurie, Y., Rust, C., Zuckerman, E., ... Löhr, H. F. (2010). Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 139(4), 1198–1206.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.046>
 256. Morand, E. F., Furie, R., Tanaka, Y., Bruce, I. N., Askanase, A. D., Richez, C., ... Merrill, J. T. (2020). Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912196>
 257. Furie, R., Rovin, B. H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y. K. O., Contreras, G., ... Jayne, D. (2020). Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*, 383(12), 1117–1128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>
 258. Ruperto, N., Lovell, D. J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C. A., ... Martini, A. (2008). Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *The Lancet*, 372(9636), 383–391.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60998-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60998-8)
 259. Stone, J. H., Tuckwell, K., Dimonaco, S., Klearman, M., Aringer, M., Blockmans, D., ... Jayne, D. (2017). Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *New England Journal of Medicine*, 377(4), 317–328.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613849>
 260. Oddis, C. V., Reed, A. M., Aggarwal, R., Rider, L. G., Ascherman, D. P., Levesque, M. C., ... Miller, F. W. (2013). Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis & Rheumatism*, 65(2), 314–324. <https://doi.org/10.1002/art.37754>

261. Dörner, T., Furie, R., & Pisetsky, D. S. (2019). Emerging therapies in autoimmune disease: Advances in B-cell-targeted therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(3), 149–162. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0178-2>
262. Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
263. Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2013). Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(2), 377–385. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
264. Mahil, S. K., Smith, C. H., & Barker, J. N. (2016). Biological treatment of psoriasis: Past, present, and future. *British Journal of Dermatology*, 174(2), 327–338. <https://doi.org/10.1111/bjd.14393>
265. van Vollenhoven, R. F., & Emery, P. (2013). B-cell therapies in systemic lupus erythematosus: Advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(12), 705–720. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.138>
266. Alexander, T., Sarfert, R., Klotsche, J., Köhl, A. A., Rubbert-Roth, A., Lorenz, H. M., ... Radbruch, A. (2015). The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(7), 1474–1478. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206016>
267. Dörner, T., & Lipsky, P. E. (2014). Beyond pan-B-cell-directed therapy—New avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(8), 429–437. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.101>
268. Kuek, A., Hazleman, B. L., & Östör, A. J. K. (2007). Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: A medical revolution. *Postgraduate Medical Journal*, 83(978), 251–260. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.052688>
269. van den Bemt, B. J. F., Zwikker, H. E., & van den Ende, C. H. M. (2012). Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: A critical appraisal of the existing literature. *Expert Review of Clinical Immunology*, 8(4), 337–351. <https://doi.org/10.1586/eci.12.23>

270. Curtis, J. R., Xie, F., Yang, S., Chen, L., Saag, K. G., Yun, H., ... Beukelman, T. (2016). Risk for hospitalized infection among rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Arthritis Care & Research*, 68(6), 838–844. <https://doi.org/10.1002/acr.22749>
271. Winthrop, K. L. (2017). The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(4), 234–243. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.23>
272. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, núm. 174, 20/07/2009. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>.
273. Orphanet. Niemann-Pick disease type C1. Orphanet. <https://www.orpha.net>.
274. Ory, D. S., Ottinger, E. A., Farhat, N. Y., King, K. A., Jiang, X., Weissfeld, L., ... & Berry-Kravis, E. (2017). Intrathecal 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease type C1: a non-randomised, open-label, phase 1–2 trial. *The Lancet*, 390(10104), 1758–1768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31465-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31465-4).
275. Maarup, T. J., Chen, A. H., Porter, F. D., Farhat, N. Y., Ory, D. S., Sidhu, R., ... & Hastings, C. (2015). Intrathecal 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Niemann–Pick disease type C1: a phase 1/2 trial. *Molecular Genetics and Metabolism*, 116(1–2), 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.07.001>
276. Orphanet. Cerebrotendinous xanthomatosis. Orphanet. <https://www.orpha.net>
277. Ejsmont-Sowala, M., Luba, M., & Nowak, J. (2024). Cerebrotendinous xanthomatosis: a review of current diagnosis and treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 31(2). <https://doi.org/10.26444/aaem/173805>
278. Ishida, A., Kondo, T., Takeuchi, Y., Yamamoto, K., Murayama, K., & Kuriyama, M. (2022). Long-term treatment with chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and biochemical outcomes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17, 71. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02267-4>
279. Sass, J. O., et al. (2020). Clinical benefit of chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: findings from a multicenter study. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 309. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00309>

280. Orphanet. Lymphatic malformation. Orphanet. <https://www.orpha.net>.
281. Brown, C. T., Rauen, K. A., & Gupta, A. (2022). Sirolimus for pediatric lymphatic malformations: clinical outcomes and safety. *Children (Basel)*, 9(9), 1397. <https://doi.org/10.3390/children9091397>.
282. Wiegand, S., Eivazi, B., & Barth, P. (2022). Oral sirolimus in the management of complex lymphatic malformations in children. *Scientific Reports*, 12, 11941. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15901-9>.
283. Orphanet. Menkes disease. Orphanet. <https://www.orpha.net>
284. Panichsillaphakit, N., et al. (2022). Early copper histidine therapy improves outcomes in Menkes disease: a case report and review. *Cureus*, 14(10), e29832. <https://doi.org/10.7759/cureus.29832>.
285. Fujisawa, C., et al. (2022). Clinical characteristics and treatment outcomes of Menkes disease: a nationwide survey in Japan. *Pediatrics International*, 64(4), e15161. <https://doi.org/10.1111/ped.15161>.
286. Godoy-Molina, E., Serrano, NL, Jimenez-González, A., Villaronga, M., Marqués Perez-Bryant RM., Varela Fernández R., Lotz-Esquivel, S., Hevia Tuñón, A., Trivedi, PP., Horn, N., Standing, JF., Mangas-Sanjuan, V., Capdevila, M., Mateos, A., Broun, D., Lutsenko, S., Medina-Rivera, I, Artuch, R., Jou, C., Roldán, M., Arango-Sancho P., Saez-Villafañe, M., Ortiz de Urbina, JJ., Pieras López, A., Duero, M., Farré, R., Pijuan, J., Hoenicka, J., Sachettini, JC., Petris, MJ., Gohil, VM., Palau, F. (2025). Elesclomol-cooper therapy improves neurodevelopment in two children with Menkes disease. *J Clin Invest*, e193107. PMID: 40728898. <https://doi.org/10.1172/JCI1973107>
287. Orphanet. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Orphanet. <https://www.orpha.net>
288. Ganetzky, R., & Falk, M. J. (2021). Pyruvate dehydrogenase complex deficiency. In M. P. Adam et al. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571223/>
289. Rohde, J., et al. (2022). Dichloroacetate in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical outcomes from a multicenter cohort. *British Journal of Biomedical Science*, 79(4), 246–256. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2022.10382>.
290. Orphanet. Epidermolysis bullosa. <https://www.orpha.net>.
291. Yaşar Ş, et al. (2018). Topical sucalfate in epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*, 43(8), 961–963. <https://doi.org/10.1111/ced.13638>

292. Agrawal A, Bhardwaj A. (2023). Use of topical sucralfate in EB. *Clin Exp Dermatol*, 48(2), 138–140. <https://doi.org/10.1093/ced/llac048>
293. Orphanet. Tuberous sclerosis complex. <https://www.orpha.net>
294. Cortell Fuster, C., Martínez Gómez, MA., Cercós Lletí, AC., Climente Martí M. (2022). Topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis: a systematic review based on evidence. *Journal of Dermatology treatment*, 33 (4). 1804-1810. <https://doi.org/10.1080/0095.46634.2021.19005768>
295. Cortell Fuster, C., Martínez Gómez, MA. , Cercós Lletí, AC., Climente Martí M. (2023). Optimization, Formulation, and Stability of Topical Rapamycin Used for Rare Tuberous Sclerosis Disease: From Ointment to Liposomes. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. <https://doi.org/10.1007/s1247-023-09792-9>
296. Koenig MK, et al. (2018). Topical rapamycin for facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *JAMA Dermatol*, 154(7), 806–813. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0642>
297. Dao DPD, et al. (2024). Topical sirolimus in paediatric TSC: a multicentre study. *Pediatr Dermatol*, 41(5), 767–776. <https://doi.org/10.1111/pde.15581>
298. Cortell Fuster, C., Martínez Gómez, MA., Cercós Lletí, AC., Climente Martí M., Diaz Corpas, T., Mateu Puchades, A., Revert Fernández, A. (2025). Effectiveness and safety of liposomal rapamycin for the treatment of facial angiofibromas in the tuberous sclerosis. *Farm. Hosp*, 49 (2): 79-85. <http://doi.org/10.1016/j.farma.2024.08.005>
299. Orphanet. Congenital hyperinsulinism. <https://www.orpha.net>
300. Friciu M, et al. (2016). Extemporaneous diazoxide suspension formulations. *PLoS ONE*, 11(10), e0164577. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164577>
301. Laing D, et al. (2024). Clinical outcomes of diazoxide in congenital hyperinsulinism. *NEJM Evid*. PMID: 11177163.
302. Banerjee I, et al. (2019). Management of congenital hyperinsulinism. *Nat Rev Endocrinol*, 15, 104–116. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0138-0>
303. Orphanet. Pulmonary arterial hypertension in children. <https://www.orpha.net>
304. Malik A, et al. (2016). Stability of bosentan oral suspensions. *Hosp Pharm*, 51(5), 389–396. <https://doi.org/10.1310/hpj5105-389>

305. Yoon ASAE, et al. (2015). Extemporaneous sildenafil suspension for paediatrics. *Sci Pharm*, 83, 659–670.
<https://doi.org/10.3797/scipharm.1505-08>
306. Avitabile CM, et al. (2020). Pharmacotherapy for paediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Drugs*, 22, 689–714.
<https://doi.org/10.1007/s40272-020-00408-6>
307. Orphanet. Sickle cell disease. <https://www.orpha.net>
308. Coache D, et al. (2022). Stability of hydroxyurea oral solution. *Int J Pharm Compd*, 26(4), 304–311. PMID: 9231814.
309. Rankine-Mullings A, et al. (2023). Hydroxyurea therapy in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*, 70(10), e30303.
<https://doi.org/10.1002/pbc.30303>
310. EDQM. European Paediatric Formulary. Strasbourg: EDQM; 2022–2025. <https://paedform.edqm.eu/home>
311. Orphanet. Cystinosis. <https://www.orpha.net>
312. Reda, A., et al. (2018). Stability and efficacy of cysteamine eye drops in cystinosis patients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(1–2), 86–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214524/>
313. Castro-Balado, A., et al. (2022). Development of a stable cysteamine ophthalmic solution for cystinosis. *Pharmaceutics*, 14(10), 2194.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102194>
314. Orphanet. Leber hereditary optic neuropathy. <https://www.orpha.net>
315. Porru, E., et al. (2023). Idebenone therapy in Leber hereditary optic neuropathy: systematic review. *Separations*, 10(9), 517.
<https://doi.org/10.3390/separations10090517>
316. Esteban-Vasallo, M. D., et al. (2024). Genetic basis and treatment response in LHON: an update. *Genes (Basel)*, 15(2), 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38811977/>
317. Orphanet. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.
<https://www.orpha.net>
318. Vázquez Blanco, S; García Mayo, ME; Veiga Villaverde, AB; Crespo Diz, C. Treatment of alveolar proteinosis with “of label” inhaled sargramostim. *Eur J Clin Pharm*. 2016; 18(3):192-194.
319. McCarthy, C., et al. (2022). Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 206(9), 1005–1015. <https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2742SO>.

320. Nettesheim, S., et al. (2017). Epidemiology of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12, 157.
<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0661-x>
321. European Journal of Hospital Pharmacy. (2020). Extemporaneous formulations of sodium benzoate and phenylbutyrate: stability and clinical use. Eur J Hosp Pharm. <https://ejhp.bmj.com>
322. International Journal of Pharmaceutical Compounding. (2018). Sodium Benzoate Oral Solution 100 mg/mL: extemporaneous compounding and stability. Int J Pharm Compd. Abstract 3035.
<https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=3035>
323. Orphanet. Bartter syndrome. <https://www.orpha.net>
324. Konrad, M., et al. (2021). Clinical practice recommendations for Bartter syndrome: consensus statement. Kidney International, 99(2), 324–335.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.033>
325. Ala'Alajjuri, O., et al. (2022). Neonatal Bartter syndrome: diagnosis and management. Cureus, 14(7), e26532.
<https://doi.org/10.7759/cureus.26532>
326. Orphanet. Papillomatosis, laryngeal, recurrent respiratory. <https://www.orpha.net>
327. Pamonag, M. Z., et al. (2023). Intralesional cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. Journal of Voice. PMID: 37620175.
328. Walter, H., et al. (2024). Bevacizumab intralesional therapy in juvenile recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 9(1), 101–112.
<https://doi.org/10.1002/lio2.1234>
329. Chhetri, D. K., et al. (2023). Current adjuvant therapies for recurrent respiratory papillomatosis. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 31(6), 459–466.
<https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000891>
330. Groothoff, J. W., et al. (2023). Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria. Nature Reviews Nephrology, 19, 123–136.
<https://doi.org/10.1038/s41581-022-00661-1>
331. Orphanet. Primary hyperoxaluria. <https://www.orpha.net>
332. Tannous, E., et al. (2016). Extemporaneous pediatric electrolyte solutions: stability and clinical experience. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 21(6), 533–540. PMID: 28339380

333. Orphanet. Congenital myasthenic syndromes. <https://www.orpha.net>
334. Finsterer, J., et al. (2019). Treatment strategies for congenital myasthenic syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 57. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1000-2>
335. Abicht, A., et al. (2016). Congenital myasthenic syndromes: achievements and limits of therapy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 3(3), 205–220. <https://doi.org/10.3233/JND-160162>
336. Orphanet. Cystic fibrosis. <https://www.orpha.net>
337. Castellani, C., et al. (2018). European best practice guidelines for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17(2), 153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
338. Orphanet. Nephrogenic diabetes insipidus. <https://www.orpha.net>
339. Bichet, D. G. (2020). Nephrogenic diabetes insipidus. *European Journal of Endocrinology*, 182(6), R125–R137. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1049>
340. Bockenhauer, D., et al. (2019). Nephrogenic diabetes insipidus. In: Adam MP, et al. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1177/>
341. Council of Europe. (1997). Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with the regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Bio-medicine (Oviedo Convention). Oviedo, Spain: Council of Europe. <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>
342. Comité de Bioética de España. (2023). Informe sobre proporcionalidad y racionalidad formal en intervenciones sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad. <https://www.comitedebioetica.es/documentacion/>
343. European Medicines Agency. (2025). DARWIN EU®: Data Analysis and Real-World Interrogation Network. Amsterdam: EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/darwin-eu>
344. Caster, O., Norén, G. N., Madigan, D., & Bate, A. (2017). vigiRank for statistical signal detection in pharmacovigilance: first results from prospective real-world use. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(8), 1006-1012. <https://doi.org/10.1002/pds.4255>
345. Uppsala Monitoring Centre. (2025). vigiMethods and signal detection tools (vigiRank, vigiPoint). Uppsala: WHO-UMC. <https://who-umc.org>

346. Food and Drug Administration. (2025). Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Silver Spring, MD: FDA.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>
347. European Association of Hospital Pharmacists. (2024). Position paper on clinical trials and the role of hospital pharmacists. Brussels: EAHP.
<https://www.eahp.eu/publications/position-papers>
348. American Society of Health-System Pharmacists. (2018). ASHP guidelines for the management of investigational drug products. American Journal of Health-System Pharmacy, 75(7), 561–573.
<https://doi.org/10.2146/ajhp170812>
349. [333] Orphanet. (2025). Orphanet portal for rare diseases and orphan drugs. Paris: INSERM/Orphanet. <https://www.orpha.net>
350. [334] European Medicines Agency. (2024). Real-world evidence: overview and regulatory framework. Amsterdam: EMA.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/real-world-evidence>
351. EURORDIS. (2025). Open Academy: Accessing a medicine before authorisation— Compassionate use (update). Paris: EURORDIS.
<https://openacademy.eurordis.org>

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excmo Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia, Prof. Angel Concheiro.

Ilmos. Sres. y Sras. Académicos

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Sras. y Sres., amigos todos.

En el frontispicio de mi intervención dejo constancia del agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia de Farmacia de Galicia por mi denominación para pronunciar, en nombre de todos los Académicos, el discurso de contestación al ingreso como Académico de Número del Dr. Carlos Crespo Diz.

De acuerdo con el protocolo mi intervención constará de dos apartados:

Presentación científico-profesional de nuestro recipiendario

Contestación - Comentario a su discurso de ingreso

Ve la luz en Carril (Vilagarcía de Arousa) el día 6 de febrero de 1963, comencemos pues con una felicitación por el cumplimiento hace breves fechas de su 63 aniversario, edad equilibrada, quiero decir con ello que es lo suficientemente madura y, a la vez, lo suficientemente joven como para esperar una labor muy importante de su incorporación, esperanza que a buen seguro no nos defraudará, sino que, por el contrario, nos hará sentirnos muy orgullosos de contar entre nuestros Académicos con D. Carlos Crespo Diz.

Los estudios de Enseñanza General Básica y Bachillerato los realizó en los centros públicos de su ciudad natal, al mismo tiempo que tuvo ocasión de conocer a algunos profesores de la Facultad de Farmacia que por entonces tenían sus casas de veraneo en el barrio de la prosperidad, a los que su madre, Celita, les proporcionaba avituallamiento desde su tienda de ultramarinos. Quizá fruto de esa influencia, inicia con 18 años los estudios de la Licenciatura de Farmacia en la Universidad de Santiago de Compostela (USC). En quinto curso, realiza su tesina de Licenciatura en el Departamento de Fisiología bajo la dirección de la Profesora Cristina Taboada Montero, obteniendo la Calificación de Sobresaliente. Obtiene el Grado de Doctor en Farmacia con Premio Extraordinario bajo la dirección del Profesor Dr. Joaquín Espinosa Gallego. Su tesis también consigue el Premio Eloy Diez.

Sirve a la Patria como Farmacéutico en el Hospital Militar de Palma de Mallorca y, tras superar la prueba de acceso a la Formación Sanitaria Especializada para Farmacéuticos Internos Residentes (FIR), realiza la especialidad en Farmacia Hospitalaria en el extinto Hospital General de Galicia, Clínico Universitario y Gil Casares, actual Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS), donde además compagina su colaboración docente en los programas de Doctorado y Tercer Ciclo de la Universidad de Santiago de Compostela (USC).

En su último año de especialidad realizó un Máster de Gestión Gerencial Hospitalaria organizado en Santiago por la Escuela de Alta Dirección y Administración de Barcelona (EADA). Terminó esos estudios mientras ya ejercía como especialista en Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario de Ourense, donde durante 4 años fue Subdirector de Gestión de Atención Especializada y participó en la puesta en marcha de la nueva área de Atención Oncológica así como de los Servicios de Medicina Nuclear, Radiofísica y de Oncología Radioterápica.

La Dra. Berta Cuña Estévez, recién nombrada Directora General de Farmacia en la Consellería de Sanidade, a la vista de su interesante curriculum, le incorpora a su equipo como Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica y Control de Medicamentos del Servizo Galego de Saúde y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia. Durante los 7 años de permanencia, su labor es crucial para el desarrollo de programas e iniciativas legislativas de gran trascendencia, muchas de ellas consolidadas hoy en la práctica sanitaria. Entre otras, la Unidad Central de Radiofarmacia, la Receta Electrónica con las Oficinas de Farmacia, La Red Gallega de Riesgos Relacionados con los Medicamentos y Productos Sanitarios, el Primer Mapa Farmacéutico de Galicia, la incorporación de los Farmacéuticos de Hospital a la atención farmacéutica en los centros de Asistencia Social y Sociosanitarios, la incorporación de los Farmacéuticos de Atención Primaria a los Centros de Salud, así como la creación de la figura de Técnicos de Farmacia para su ejercicio en las estructuras asistenciales del Servizo Galego de Saúde. Podemos decir, sin hipérbole, un “antes y un después” en la Asistencia Farmacéutica Gallega.

Durante esos años en la fructífera Dirección General de Farmacia de la Consellería, continuando con su vocación docente, dirigió e impartió los programas de Atención Farmacéutica e Inspección y Control de medicamentos de la extinta Escola Galega de Administración Sanitaria (FEGAS), en la actualidad Axencia Galega de Coñecemento en Saúde (ACIS).

Pasada esa etapa, se incorpora al Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela con plaza en propiedad, tras la Oferta Pública de Empleo del Sistema Nacional de Salud para Facultativos Especialistas en Farmacia Hospitalaria. Durante los 8 años que permaneció en este Servicio de Farmacia ejerció como Farmacéutico Especialista de Área y Jefe

de Sección, implantando y desarrollando programas de: Atención Farmacéutica a pacientes crónicos y de edad avanzada institucionalizados en Centros de Asistencia Social y Sociosanitarios. Atención farmacéutica a pacientes externos y ambulatorios y Desarrollando la gestión de Ensayos Clínicos.

También en ese periodo se le encomendó la tutoría de los F.I.R. y el desarrollo de los programas de docencia, investigación e innovación, labor que tuvo su máximo significado con la Dirección y Tutela de Trabajos de Investigación para obtener el Diploma de Estudios Avanzados en colaboración con el Departamento de Farmacología de la USC. Destaca entre ellos el estudio realizado por la farmacéutica Doña Luisa Losada Torres titulado “Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Ancianos”, premiado por la Asociación de Antiguos Alumnos de la Facultad de Farmacia de la USC y que también mereció el reconocimiento como una de las “Mejores Iniciativas de la Farmacia 2008”, otorgado por el Correo Farmacéutico.

La productiva etapa del CHUS finaliza al presentarse a Jefe del Servicio de Farmacia en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, formado por los Hospitales Montecelo, Provincial de Pontevedra y Salnés de Vilagarcía de Arousa. Gana la plaza por concurso y evaluación colegiada, ejerciendo dicha jefatura desde febrero de 2013.

El desarrollo de un nuevo Servicio de Farmacia de Área Sanitaria para un nuevo Hospital Universitario en la capital de la provincia, ubicado en la proximidad de su lugar de residencia en Carril y con una influencia importante en su vida familiar, hace que no escatime esfuerzos en desarrollar toda su capacidad, conocimiento y competencia en este nuevo proyecto.

En esta etapa de ejercicio profesional, el Dr. Crespo Diz pone en marcha distintos proyectos asistenciales, docentes, de investiga-

ción e innovación vigentes en la actualidad. Destaca la dirección científica y docente de las Jornadas de Farmacotécnica y Elaboración de Medicamentos, dentro de la Fundación de Investigación Biomédica Galicia Sur. Se celebran anualmente en Pontevedra y son un foro de referencia nacional e internacional sobre la preparación individualizada de medicamentos y su aplicación en la práctica farmacéutica, así como en la investigación e innovación de nuevos procesos de preparación y garantía de calidad de medicamentos.

Como Jefe del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, ha recibido diversos premios y reconocimientos. Merecen especial mención: el Premio Profesor Barea a la “Gestión de un área de conocimiento”, otorgado por la Fundación Signo en abril de 2016, el Premio al Desarrollo en Farmacia Hospitalaria de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) al “Programa Pharmsuite” en septiembre de 2017, el Premio FIDISP en Seguridad del Paciente por el “Programa Air Farmacia”, otorgado por la Fundación para la Investigación, Docencia e innovación en Seguridad del Paciente en Enero de 2019, el Premio Extraordinario a la Mejor Iniciativa de Calidad en Seguridad del Paciente Oncológico, otorgado por la Fundación ECO en Septiembre 2019 y el Premio al “Mejor Servicio Hospitalario” ex aequo con los Servicios de Aparato Digestivo, Cirugía General y Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, el 20 de Febrero de 2020 en la convocatoria de los VI Premios Redacción Médica a la Sanidad de Galicia.

Asimismo, recibió el reconocimiento como finalista en los Premios Best In Class de Gaceta Médica y la Cátedra de Innovación y Gestión Sanitaria de la Universidad Rey Juan Carlos en las categorías de Mejor Servicio de Farmacia en Atención al Paciente, Mejor Servicio de Farmacia en Farmacia Oncológica y Mejor Servicio de Farmacia en Enfermedades Inmunomediadas (IMIDs).

Siguiendo con esa línea de trabajo en la mejora de la calidad, este año pasado 2025, han sido finalistas en los Premios BIC en la categoría de Mejor Servicio de Farmacia Hospitalaria, y ganadores del Premio al mejor Servicio de Farmacia Hospitalaria en Oncología.

Su inquietud profesional le lleva a participar en grupos de trabajo de la SEFH, destacando los Grupos de Terapias Avanzadas y CRONOS, del que es y fue miembro del grupo coordinador respectivamente, así como en los Comités de Redacción y Asesor de la Revista Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy de la Organización de Farmacéuticos Ibero Latinoamericanos (OFIL).

Asimismo, además de ser socio numerario de la SEFH y el actual vicepresidente de la recién creada Sociedade Galega de Farmacia Hospitalaria (SOGAFH), es socio de la European Association Hospital Pharmacists (EAHP) y de la American Society Hospital Pharmacists (ASHP).

En los párrafos anteriores se recoge un resumen del ejercicio profesional de nuestro recipiendario, pero es evidente que ello no sería posible sin los aspectos científicos en los que se apoya, que citamos sucintamente:

- a).- Numerosos cursos de formación continuada, conferencias impartidas y ponencias en muy diversos foros.
- b).- Investigador principal en 5 estudios clínicos y 20 como colaborador.
- c).- Autor de libros y capítulos de libros en 15 ocasiones.
- d).- 46 Artículos en Revistas científicas.
- e).- Más de 70 Comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales.

f).- Miembro de Comités Científicos y Organizadores, en 11 eventos.

g).- En 6 ocasiones Miembro de Comités Técnico Sanitarios.

De lo hasta aquí dicho, se colige con nitidez que la visión que el Dr. Crespo Diz tiene de la Profesión Farmacéutica en su vertiente Asistencial es amplia y profunda, casi podríamos decir “completa”, quizá por ello ha elegido para su discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia de Galicia, el complejo tema de ***“La excepcionalidad terapéutica en la práctica farmacéutica hospitalaria”*** uno de los desafíos más relevantes en la práctica farmacéutica hospitalaria a nivel nacional e internacional que, en los últimos años, experimenta una creciente relevancia tanto desde el punto de vista científico, como ético, económico y social.

De suma importancia es la resolución de las situaciones clínicas de vacío terapéutico desde la perspectiva de la preparación de medicamentos de manera individualizada y personalizada. Actividad principal y exclusiva del Farmacéutico de Hospital que presta un servicio imprescindible a muchos de los pacientes con enfermedades raras que no disponen de alternativa terapéutica en el arsenal farmacoterapéutico debido a la ausencia de medicamentos autorizados para las enfermedades que padecen y que, de otra manera, no tendrían acceso a los tratamientos que precisan.

Estas actividades que se encuentran sometidas a regulación normativa propia y específica, merecen la atención especial del Dr. Carlos Crespo en este discurso porque ocupan un lugar relevante en la práctica farmacéutica hospitalaria, debido al incremento creciente de innovación terapéutica para medicina personalizada, terapias pioneras, enfermedades raras, enfermedades autoinmunes y aquellas otras poblaciones especiales como pediatría y edad avan-

zada, que en la mayoría de los casos quedan fuera de los Ensayos Clínicos de autorización de los medicamentos que se ponen a disposición de los profesionales.

El discurso aborda desde la perspectiva de un farmacéutico de hospital, situado en la frontera del avance terapéutico, la necesidad de utilizar medicamentos en la práctica clínica fuera del contexto habitual de la farmacoterapia: bien porque aún se encuentran en fase de investigación, bien porque su uso responde a necesidades clínicas no contempladas en sus indicaciones autorizadas, bien porque, pese a formar parte del arsenal terapéutico disponible, requieren condiciones especiales de acceso, así como aquellas otras situaciones de vacío terapéutico o ausencia de alternativa terapéutica y las que requieren transformación de formas farmacéuticas para llevar a cabo una adecuada disponibilidad de los tratamientos en aquellos pacientes que los requieran, en especial los que padecen enfermedades poco frecuentes.

Aunque el autor hace en la parte final de su discurso algunas interesantes propuestas, pienso que se podrían ampliar con algunas consideraciones.

El Hospital se mueve con frecuencia en la frontera del conocimiento, pero como el paciente está frente a nuestros ojos demandando nuestra ayuda, hemos de tomar decisiones “más allá del marco legal”, actuaciones que con la práctica llegan a menudo a formar parte de este, por ello he dicho en numerosas ocasiones, y ahora repito, que el “buen profesional” puede y debe decir “la ley soy yo”. Repárese que he dicho el “buen” profesional, que incluye los aspectos científico y ético.

Los economistas dicen que “la salud” constituye un mercado “no saturable”, pero como los recursos son siempre limitados, es un desafío constante para los profesionales tomar decisiones efi-

cientes. Que el tema es muy difícil se demuestra una vez más en el propio discurso, pues comprobamos que en numerosas ocasiones los resultados obtenidos distan de ser los deseados. En estas situaciones, de acuerdo con el principio bioético de Justicia debemos preguntarnos, ¿dónde está el límite de lo que podemos “invertir” – “gastar” en un caso concreto, sin lesionar la equidad para otros pacientes?, ¿Cuál es el entorno al que debemos circunscribir las consecuencias de nuestras decisiones?

Ya que el autor tiene una visión muy completa de la Profesión Farmacéutica puede constituir un motor fundamental para que esta Real Academia intente aportar su visión sobre estos interesantes y cada día más perentorios temas, quizá por ello, también Europa quiere abrir la puerta a un Grado de Farmacia con más contenido en Prevención y Clínica, ¡ayudémosla!

Ya para finalizar, de acuerdo con mi costumbre, no quiero cerrar esta intervención sin explicitar algunas notas mas personales de nuestro recipiendario, que completarán, pienso que aspectos significativos de su persona, diría más, de su personalidad. La razón no hace a la persona completa, necesita las emociones.

Como ya he dicho, nació el 6 de febrero de 1963 en Carril (Vilagarcía de Arousa), en el barrio de los ferroviarios situado en el entorno de la antigua estación de ferrocarril de Carril que junto con la de Cornes en Conxo, iniciaron hace 151 años la primera línea de ferrocarril de Galicia, Cornes – Carril, actualmente Santiago de Compostela - Vilagarcía de Arousa. Su ascendencia de padre y abuelos paterno y materno ferroviarios, marcaron inicialmente su desarrollo de niño a adolescente en el entorno de la Playa de Compostela, donde se ubica su casa natal y la de su familia materna. Esa vivencia se reparte con la del barrio de la estación de Vigo, donde trabajaron su padre y abuelo, y de la que conserva una bucólica e histórica imagen:

La de su abuelo Celso montado en un caballo blanco yendo a pasar el fin de semana a su casa solariega en Cabeiro (Redondela).

Profundamente “carrilano”, su frase preferida es: “De Carril para el mundo”, pues su bandera tiene tres colores: Carril, almejas y berberechos. Sobre estos, si en la mesa los hay dice: Comedlos vosotros que yo de pequeño ya comí muchos crudos en la Playa de Compostela.

Poseedor de una gran sensibilidad, se entrega sin reservas y se emociona fácilmente. Es capaz de hacerlo, por ejemplo, con una película, pero lo cierto es que casi siempre tiene que verla dos veces, pues en la primera con frecuencia se duerme.

Hemos citado las Jornadas que organiza cada año sobre Farmacotecnia. Para las de este año diseñó junto a su hija Celia un “sargadelos” como Premio, que entregó la propia Celia. Emoción en la sala, el más emocionado él. Para sus colegas asistentes al curso Carlos es: Cariño, detalle, entrega y organización.

Noble y de carácter, heredado de su madre Celita, de la que siente su presencia constante y perdura en el nombre de su hija.

Lo que significa para él Reyes, no lo diré yo, ya lo ha dicho él, por mi parte simplemente añadir que se enamoró de ella con 14 años y ahí siguen como dos tortolitos cincuenta años después. ¡Albricias!

Muchas gracias por su atención. He dicho.