

Medicamentos Huérfanos: Una Revisión Necesaria Para Un Problema Sanitario No Resuelto

Daniela FONTANA, Sonia UEMA & María Rosa MAZZIERI *

*Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.
Ciudad Universitaria. (5000) Córdoba. Argentina.*

RESUMEN. Los medicamentos huérfanos aparecen oficialmente asociados al diagnóstico, la prevención o el tratamiento de las enfermedades raras o pocos frecuentes. Sin embargo, cuando esta relación se vuelve muy restrictiva, quedan muchas necesidades farmacoterapéuticas insatisfechas. La presente revisión describe la evolución de diversos aspectos relacionados a esta problemática, tales como definiciones y marco regulatorio de “enfermedades raras” y “medicamentos huérfanos” en diferentes países (EE.UU., Japón, Australia, Comunidad Europea). En Argentina no se contempla este tema en normativas específicas, lo que dificulta su análisis epidemiológico y la búsqueda de soluciones adecuadas y oportunas para los pacientes.

SUMMARY. “Orphan Drugs: a Necessary Revision for a Not Resolved Health Problem”. Orphan drugs are officially associated to diagnosis, prevention or treatment of rare diseases. However, if this relationship becomes very restrictive, many pharmacotherapeutic necessities may remain unsatisfied. In the present revision diverse aspects related to this theme, such as definitions and regulations of “rare diseases” and “orphan drugs” in different countries (USA, Japan, Australia, European Community) and their evolution are described. In Argentina, this issue is not considered by specific regulations. So that its epidemiological analysis and the search of timely adequate solutions for patients turns frequently difficult.

INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos para tratar enfermedades es una de las alternativas terapéuticas más difundida y aceptada, tanto por los profesionales de la salud como por la población. Sin embargo, a pesar de los avances científicos y tecnológicos, no hay soluciones a todas las necesidades terapéuticas, ya que existen aún patologías sin un tratamiento farmacológico efectivo disponible ni medios para prevenirlas.

Generalmente, la falta de un producto en el mercado se atribuye a cuestiones económicas; pero cuando se trata de la falta de medicamentos, la situación es más compleja. Además de los factores económicos, se deben mencionar las dificultades y el alto costo de la investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos ^{1,2}.

En este contexto y a partir de las necesida-

des farmacoterapéuticas de un grupo particular de pacientes, surgen los medicamentos huérfanos. Se genera así un problema sanitario y social, que suscita un desafío para la sociedad, los gobiernos, el sistema sanitario y la comunidad científica.

Para abordar esta problemática, se propone una revisión sobre las “enfermedades raras” y los “medicamentos huérfanos”. Se considerará la evolución de los aspectos relacionados al tema, las definiciones, los marcos regulatorios y la situación en Argentina.

ENFERMEDADES RARAS O DE BAJA PREVALENCIA

Las “enfermedades raras” no tienen una definición precisa y ésta varía de un país a otro. La mayoría de las definiciones están basadas en

PALABRAS CLAVE: Enfermedades raras, Medicamentos huérfanos, Políticas sanitarias.

KEY WORDS: Health policies, Orphan drugs, Rare diseases.

* Autora a quien dirigir la correspondencia. E-mail: mrmazzie@dqo.fcq.unc.edu.ar

criterios epidemiológicos y económicos. Cabe aclarar que, entre las acepciones del término “raro”, la que se utiliza en este caso es la referida a algo poco frecuente, escaso en su clase o especie ³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define enfermedad rara, huérfana o de baja prevalencia a toda condición patológica que afecte de 650 a 1.000 personas por millón de habitantes (1:1.500 - 1:1.000) ⁴. Sin embargo, la legislación de cada país establece ese límite de una forma variable.

En EE.UU., se considera enfermedad rara a aquella que afecta a menos de 200.000 personas, lo que equivale a 7 cada 10.000 habitantes de EE.UU. (1:1.200) ⁵. Mientras que las legislaciones de otros países establecen un límite menos amplio, lo que ha provocado las quejas por parte de las asociaciones de pacientes afectados. En Japón, se incluyen dentro de este criterio a aquellas patologías que afectan a 4 de cada 10.000 habitantes (1:2.500) ⁶ y, en Australia, a las que afectan a 1 de cada 10.000 habitantes ⁷. La Unión Europea, por su parte, clasifica bajo esta denominación a aquellas situaciones clínicas que afecten a menos de 185.000 personas, lo que equivale a 5 de cada 10.000 habitantes de la Comunidad Europea (1:2.000) ⁸. En Argentina no existen criterios oficiales para clasificarlas o definirlas.

La OMS estima que existen actualmente unas 5.000 enfermedades raras o de baja prevalencia en el mundo, pudiendo encontrarse una lista de las mismas en diferentes páginas web: <http://www.rarediseases.org> (NORD) ⁹; <http://www.fda.gov/orphan> (FDA) ¹⁰; <http://www.rarediseases.info.nih.gov> (ORD) ¹¹. Un 10% de la población mundial, o entre el 6 y el 8% de la población de un país, padece una enfermedad con estas características. De las enfermedades raras conocidas hasta ahora, el 80% es de origen genético, de las cuales un 50% se manifiesta durante la infancia y otro 50% afecta el sistema nervioso. Aunque la mayoría de las patologías genéticas son raras, no todas las enfermedades raras son genéticas; también existen enfermedades infecciosas, endocrinas o autoinmunes muy raras ¹²⁻¹⁵.

La clasificación de las enfermedades raras según criterios económicos se basa en la carencia de un tratamiento efectivo en el mercado por la falta de interés en producir medicamentos para las mismas ^{12,14}. La industria farmacéutica no suele invertir en proyectos de investigación para este tipo de patologías por la dificultad de ren-

tabilizar dicha inversión o por cuestiones de prestigio. Sumado a ello, la mayoría de estas enfermedades constituye un alto costo sanitario y social que alguien debe afrontar ¹²⁻¹⁸.

Características de las enfermedades raras

4,12-16,19,20

La gravedad, la dificultad en el diagnóstico y el tratamiento, los aspectos relacionados con la prevalencia y el alto impacto social son un denominador común en las enfermedades raras.

Gravedad, difícil diagnóstico y tratamiento

Generalmente las enfermedades raras son graves, evolutivas y suelen tener un alto índice de mortalidad o invalidez crónica. Las personas afectadas encuentran todo tipo de dificultades en la búsqueda de un diagnóstico, en obtener información y en ser derivadas a los profesionales especialistas. Por este motivo, un gran número de pacientes no es diagnosticado correctamente, o el diagnóstico llega tarde.

Hay que tener en cuenta que muchas de estas patologías no tienen manifestación clínica hasta que una serie de síntomas se aúnan para configurar un síndrome que, en general, es progresivo. Así, la etiología de la enfermedad permanece desconocida y sólo se tratan los síntomas. En EE.UU. se observó que el 33% de los casos se diagnosticaba en un período de entre 1 y 5 años a partir de la aparición de los primeros síntomas, mientras que en el 15% el diagnóstico superaba los 6 años.

Baja prevalencia

Estas enfermedades se caracterizan por tener una baja incidencia (nuevos casos) y por ende una baja prevalencia (total de casos) en la población. Sin embargo, todas ellas en conjunto, suelen afectar a un gran número de personas; por ejemplo, en EE.UU. se estima que unos 20 millones de pacientes padecen alguna enfermedad rara ¹⁰.

Estimación de la prevalencia real

La mayor parte de las estimaciones de prevalencia de enfermedades raras disponibles actualmente son imprecisas, debido a la falta de sistemas de notificación de casos, tanto a nivel nacional o internacional, como en un área geográfica concreta o en una población dada. Este problema también se relaciona con los escasos estudios epidemiológicos y métodos específicos para realizar un seguimiento de los pacientes afectados. Por lo tanto, es necesario un registro

de pacientes, a fin de permitir la investigación clínica y epidemiológica con las garantías legales y éticas necesarias.

Variación de su prevalencia según el área geográfica o la población considerada

Cuando se quiere clasificar una enfermedad como rara debido a su baja frecuencia, nos encontramos muchas veces con que sólo es posible hacerlo en función de áreas geográficas determinadas. Hay enfermedades que aparecen con incidencias y prevalencias muy distintas en diferentes poblaciones o regiones. Esto ocurre como consecuencia de factores genéticos o medioambientales, por la difusión del agente causal, por el estilo de vida de los habitantes, o por causas socio-económicas. Por ejemplo: las enfermedades endémicas en amplias zonas del mundo, como paludismo, leishmaniasis, etc. se consideran huérfanas en los países desarrollados. Durante años, el SIDA fue una enfermedad extremadamente rara y ahora tiene una alta prevalencia en algunas poblaciones. La lepra es una enfermedad rara en España, pero es muy frecuente en África central. La talasemia, que es una anemia de origen genético, es una enfermedad rara en el norte de Europa, mientras que no lo es en la región mediterránea. Hay también enfermedades frecuentes cuyas variantes son raras; tal es el caso de la tuberculosis multirresistente ²¹.

Alto costo económico, sanitario y social

Debido a la baja prevalencia de estas enfermedades y a la falta de centros adecuados para tratarlas, los costos de sus tratamientos son generalmente mayores que los de otras patologías. El frecuente número de ingresos hospitalarios de estos pacientes, así como el apoyo económico a las familias insume una importante cantidad de los recursos sanitarios públicos y privados. Muchas veces, una parte significativa de estos costos es contribución económica directa de la familia. El acceso a una atención sanitaria de calidad, la autonomía, la inserción social y profesional, son dificultades cotidianas para el paciente.

Esta problemática ha motivado la creación de diferentes asociaciones de pacientes, con la finalidad de contribuir a mejorar su calidad de vida. Estas tienen un papel muy importante en la recolección, la difusión y el intercambio de conocimientos y experiencias relacionadas a las enfermedades raras y sus tratamientos. Sus funciones son asesorar a los pacientes y al equipo

de salud, estimular la investigación, asegurar que se respeten los derechos de los pacientes y facilitar la accesibilidad a los tratamientos necesarios.

Algunas de las asociaciones existentes son: Centro para la Investigación del Síndrome Tóxico y las Enfermedades Raras (CISATER) ²², Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) ²³, European Organization for Rare Disorders (EURORDIS) ²⁴, Food and Drug Administration (FDA) ¹⁰, Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) ²⁵, MEDLINEplus Rare Diseases ²⁶, National Organization for Rare Disorders (NORD) ⁹, Office of Rare Disorders (ORD) ¹¹, Orphanet ¹⁶, Rare Disease Therapeutics. INC ²⁷.

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Asociado al concepto de enfermedades raras se encuentra el de "medicamentos huérfanos", en el cual se observan diferentes enfoques que abarcan tanto a las definiciones oficiales existentes como a otros aspectos relacionados a esta problemática ^{4,13,14}.

La ley de medicamentos huérfanos de EE.UU. (Orphan Drug Act en 1983), los define como aquellos medicamentos utilizados para el diagnóstico, el tratamiento o la prevención de enfermedades que afecten a menos de 200.000 habitantes. Se incluyen en esta definición a los productos biológicos, vacunas, preparados dietéticos y otros productos sanitarios. Si hay más de 200.000 personas afectadas y se demuestra que la producción y comercialización del medicamento necesario para el tratamiento no se autofinancia, el mismo también puede ser considerado como huérfano ⁵.

Japón (Orphan Drug Regulation en 1993) ⁶ y Australia (Orphan Drug Policy en 1997) ⁷ implementaron oficialmente la categorización de medicamento huérfano basándose en políticas similares a las de EE.UU. La Unión Europea, por su parte, define a estos medicamentos como aquellos destinados a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte a menos de 5 personas por cada 100.000 en la Comunidad Europea (Reglamento CE N° 141/2000 en 2000). También se consideran huérfanos a aquellos medicamentos que se destinan al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidad, que sus beneficios sean significativos para los pacientes que las padecen y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo ⁸.

También se denominan medicamentos huérfanos a aquellos fármacos que los fabricantes no

están dispuestos a producir ni comercializar, bajo las condiciones de mercado habituales, o por temor a perder prestigio, pero que, siendo científicamente viables, responden a las necesidades de la salud pública ^{12,16}. A su vez, existen medicamentos de eficacia terapéutica conocida pero que, por problemas de reputación o por razones terapéuticas, generalmente asociadas a problemas de seguridad, no se encuentran disponibles en el mercado; tal ha sido el caso de la Talidomida ¹⁴.

Teniendo en cuenta que, para la aprobación de un medicamento por las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica debe presentar una ficha técnica o prospecto (que incluye las indicaciones oficialmente aprobadas y las posologías sugeridas fundamentadas en evidencia científica), aparecen en la literatura otros términos relacionados con los medicamentos huérfanos: “las indicaciones huérfanas” y “los pacientes huérfanos de terapéutica o las formulaciones huérfanas”. Con respecto al primero, se refiere a un medicamento que podría ser utilizado en una enfermedad rara pero no ha sido aprobado para esa indicación, sino para tratar otra patología más frecuente. El caso de “los pacientes huérfanos de terapéutica” es una situación que se presenta habitualmente en pediatría y geriatría, aunque no exclusivamente. De ahí que los médicos se ven en la necesidad de tratar a estos pacientes con medicamentos ensayados y aprobados para su utilización en adultos, adaptando las posologías o formas de administración, basándose en los escasos datos disponibles y en su experiencia clínica. Es decir que, en la práctica, muchas veces se observa el uso de medicamentos fuera de las especificaciones aprobadas (medicamentos “off label” en inglés) ^{12,28-30}.

Marcos regulatorios sobre medicamentos huérfanos en el mundo

Las políticas de salud de algunos países incluyen marcos regulatorios que ofrecen definiciones y criterios de clasificación de los medicamentos huérfanos. Su finalidad es promover la disponibilidad de los mismos y su accesibilidad, atendiendo a las necesidades sanitarias de la población.

En 1982, Estados Unidos crea la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD), dependiente de la FDA. En 1983, se promulga la ley “The Orphan Drug Act” que otorga privilegios e incentivos especiales para la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos, garantizando la exclusividad en

la comercialización a la empresa que desarrolle un medicamento huérfano, una vez aprobado por la FDA. A partir de esta ley, la OOPD, es la oficina encargada de otorgar el periodo de exclusividad para la comercialización, coordinar créditos y subsidios para la investigación clínica, así como brindar asistencia científica, técnica y legal. Como consecuencia de la aplicación de esta ley y la experiencia acumulada, en los años '90 se le introducen modificaciones (enmiendas) para no desvirtuar el espíritu con que fue promulgada ^{10,14,15}.

En 1993 y dentro del proceso de unificación de la Comunidad Europea, se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA). En diciembre de 1999, se aprueba el Reglamento CE N° 141/2000, cuyos objetivos son incentivar a la industria farmacéutica y biotecnológica a desarrollar y comercializar medicamentos huérfanos y crear un Comité de Productos Médicos y Huérfanos (COMP). En abril de 2000, se adopta el Reglamento CE N° 847/2000 en el cual se establecen criterios para la designación de “medicamento huérfano”, se amplían otros conceptos relacionados y se nombran los miembros del COMP. Este comité se responsabiliza de estudiar las solicitudes para designar a los medicamentos como huérfanos, además de aconsejar y asistir a la EMA en cuestiones referentes a éstos ⁸.

Las diferentes políticas de Medicamentos Huérfanos en el mundo ⁷ se resumen en la Tabla 1.

Situación en Argentina

En Argentina no se contemplan las enfermedades raras ni los medicamentos huérfanos en normativas específicas. Sin embargo, desde 1992 es posible la importación de medicamentos por laboratorios, droguerías, farmacias, entes prestadores de salud públicos o privados y obras sociales. Estas actividades se rigen por los Decretos N° 2284/91 “de desregulación económica” y N° 150/92 “sobre registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio y comercialización de medicamentos” ^{31,32}. En algunos casos puede usarse la “vía del uso compasivo de medicamentos”, según la disposición N° 840/95 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Esta permite agilizar trámites de importación de medicamentos no comercializados o no disponibles en nuestro país, destinados exclusivamente a un paciente en particular ³³. No obstante, los alcances de la misma tienen muchas limitaciones, ya

	EE.UU.	Japón	Australia	Europa
Marco legal	Orphan Drug Act (1983)	Orphan Drug Regulation (1993)	Orphan Drug Policy (1997)	Regulación (CE) N° 141/2000 (2000)
Autoridades administrativas implicadas	Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD) dependiente de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)	Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW)	Administración de Bienes Terapéuticos (TGA)	Comité de Productos Médicos y Huérfanos (COMP) dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)
Prevalencia de la enfermedad (por 10000 individuos) que define el estatus huérfano	7,5	4	1,1	5
Comercialización exclusiva	7 años	10 años	5 años (Similar a los otros medicamentos)	10 años
Reducción en las tarifas de registro	Siempre	No se conoce	Siempre	Según Demanda
Desgravación Fiscal	Sí : 50% para estudios clínicos	Sí : 6% para cualquier tipo de estudio + limitado al 10% del impuesto de corporación de la empresa	No	Gestionada por los estados miembros
Subvenciones para la investigación	Programas del Instituto Nacional de Salud (NIH) y otros	Fondos Gubernamentales	No	"Biomed II" + medidas nacionales
Reconsideración de las solicitudes para designar como huérfano	No	Sí	Sí (cada 12 meses)	Sí (cada 6 años)
Asistencia técnica para la elaboración de la solicitud	Sí	Sí	No	Sí
Procedimientos para acelerar la comercialización	Sí	Sí	Sin información	Sí (vía procedimiento centralizado)
Número de Medicamentos designados Huérfanos	1080	125	11	250
Número de Medicamentos Huérfanos Comercializados	218	45	0	12

Tabla 1. Características de las diferentes políticas sobre medicamentos huérfanos en el mundo ^{7,17,18}.

que no es eficiente ni rápida y suele ser muy cara, dificultando el acceso en el momento oportuno, especialmente en un país como Argentina, alejado de los centros más desarrollados.

CONCLUSIÓN

Los medicamentos huérfanos, según las definiciones oficiales, son los utilizados para prevenir, tratar y/o diagnosticar enfermedades raras o pocos frecuentes, las que, a su vez, están definidas en términos de prevalencia. Sin embargo, existen otras necesidades farmacoterapéuticas insatisfechas, no cubiertas por el mercado farmacéutico, ni por políticas sanitarias específicas. Estas últimas pueden facilitar y promover la investigación, el desarrollo y la producción de es-

tos medicamentos; o sólo cubrir aspectos tales como los costos de comercialización, su accesibilidad, su disponibilidad, etc., o ambas cosas a la vez.

El trabajo conjunto entre gobierno, universidad, sistema de salud, centros asistenciales, industria farmacéutica, organismos de financiación, organizaciones no gubernamentales, etc. ha demostrado ser eficaz en la resolución de problemas sanitarios y es un modo de optimizar recursos. Esta interacción resultaría beneficiosa para abordar el problema de los medicamentos huérfanos aportando soluciones concretas.

En nuestro país, la falta de información y de normas sobre los medicamentos huérfanos y enfermedades raras llevan a tratar de manera errática o azarosa la búsqueda de soluciones adecuadas y oportunas para los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (2001) 54ª Asamblea Mundial de la Salud A54/17, "Estrategia revisada en materia de medicamentos".
2. Organización Mundial de la Salud (2002) 55ª Asamblea Mundial de la Salud A55/12, "Estrategia farmacéutica de la OMS. Ampliación del acceso a los medicamentos esenciales".
3. Diccionario de la Real Academia Española (2004), en línea, disponible en: <http://www.rae.es>.
4. Barroso, C., R. Ferré, V. Gallego, Y. Hernández, M. Á. Wood, E. Moreno, M. T. Pozas, E. Hidalgo, B. Feal, C. Cirujeda, A. Mas & M. Villaronga (2002) "Pediatria", en: "Farmacia Hospitalaria", 3ª Edición, Federación Española de Farmacéuticos de Hospital, Madrid, España, págs. 1317-21.
5. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, "The Orphan Drug Act", EEUU., en línea, disponible en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
6. The Organization for Pharmaceutical Safety and Research, "Orphan Drug Regulation", Japón, en línea, disponible en: <http://www.kiko.gov.jp>.
7. Department of Health and Aged Care (2001) "The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases", Australia, en línea, disponible en: <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/orphrev.pdf>.
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), "Orphan products", en línea, disponible en <http://www.emea.eu.int>.
9. National Organization for Rare Disease (NORD), en línea, disponible en: <http://www.rarediseases.org>.
10. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, "Office of Orphan Products Development", en línea, disponible en: <http://www.fda.gov/orphan>.
11. Office of Rare Diseases (ORD) of the National Institutes of Health, en línea, disponible en <http://rarediseases.info.nih.gov/>.
12. Planas, C.G. & V.G. Lago (2003) "Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos", Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital, Madrid, España.
13. Karch, F.E. (1982) "Orphan Drugs", M. Dekker Inc., New York.
14. Wermuth, C.G. (1996) "The Practice of Medicinal Chemistry". Academic Press. San Diego.
15. Anónimo (1995) "Chapter 5: Orphan Drugs", en: American Medical Association, "Drug Evaluations Annual", págs. 71-91.
16. ORPHANET, en línea, disponible en: <http://www.orpha.net>.
17. Calle, N. & M. Coca (2000) "Enfermedades... ¿Raras?", Diario Médico, en línea, disponible en: <http://www.diariomedico.com/enlared/rarediseases/home.html>.
18. Martín, C. (2004) "Medicamentos huérfanos: Las medicinas para patologías que afectan a pocos pacientes no son rentables para las farmacéuticas", Consumer, en línea, disponible en: <http://www.consumer.es/web/es/especiales/2004/02/17/95813.php>.

19. Mariño, E.L. (1995) "*Farmacocinética y Administración de Medicamentos*", en: "I Curso sobre administración de medicamentos", Colegio de farmacéuticos de Alicante, Alicante, España, págs. 47-60.
20. Garau Gomila, M. & C. Barroso Pérez (2001) *Farm. Hosp.* **25**: 373-5.
21. Organización Mundial de la Salud, en línea, disponible en: <http://www.who.int/en/>.
22. Centro para la Investigación del Síndrome Tóxico y las Enfermedades Raras. (CISATER), en línea, disponible en: <http://cisat.isciii.es/er>.
23. Canadian Organization for Rare Disorders (CORD), en línea, disponible en: <http://cord.ca>.
24. European Organization for Rare Disorders (EURORDIS), en línea, disponible en: <http://www.eurordis.org>.
25. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), en línea, disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm>.
26. MEDLINEplus Rare Diseases, en línea, disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/rarediseases.html>.
27. Formerly Orphan Pharmaceuticals USA Inc., Rare Disease Therapeutics Inc., en línea, disponible en: <http://www.raretx.com>.
28. Conroy, S., I., Choonara, P. Impicciatore, A. Mohn, H. Arnell, A. Rane, C. Knoepfel, H. Seyberth, C. Pandolfini, M. P. Raffaelli, F. Rocchi, M. Bonati, G. Jong, M. de Hoog & J. van den Anker (2000) *BMJ* **320**: 79-82.
29. Weinstein, S.M. (2001) "*Pediatric Intravenous Therapy*", en: Weinstein, S.M. "Plumer's Principles & Practices of Intravenous Therapy", Edition 7th, Lippincott, Philadelphia, pág. 593.
30. Mazzieri, M.R. (1999) "*Medicamentos huérfanos*" (Publicación Docente, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba).
31. Poder Ejecutivo Nacional (31 de octubre de 1991) Decreto N° 2284/91, República Argentina.
32. Poder Ejecutivo Nacional (20 de enero de 1992) Decreto N° 150/92, República Argentina.
33. ANMAT (1995) "*Disposición N° 840/95: Uso Compasivo de Medicamentos*", República Argentina.