

Tratamiento con L-arginina en enfermedades mitocondriales: a propósito de un caso

N. Meca Casanovas, C. Sebastián Carrasco, M. Iglesias Rodrigo, M. Longoni Merino

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona)

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son un conjunto de trastornos metabólicos de tipo hereditario causados por alteraciones en el ADN mitocondrial. Afectan a los genes relacionados con la cadena respiratoria, provocando una deficiencia en la síntesis de energía celular.

Se caracterizan por ser enfermedades raras, multisistémicas y progresivas. Los síntomas son inespecíficos y dependen de la cantidad y localización de las células afectadas. Es por ello que el diagnóstico temprano y el consejo genético son claves para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

El síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus (MELAS, del inglés *mitochondrial, encephalopathy-miopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) es un desorden neurodegenerativo que cursa con debilidad muscular, hipotonía, acidosis láctica y episodios que simulan un accidente cerebrovascular o ictus.

Actualmente no existe cura para las enfermedades mitocondriales; sin embargo, es importante hacer un diagnóstico y un tratamiento precoz con el objetivo de reducir los síntomas subyacentes y frenar el curso clínico de la enfermedad.

En el presente trabajo, se describe un caso en el que la combinación de los tratamientos activos, el abordaje nutricional y el ejercicio rehabilitador contribuyeron a la mejoría significativa de la clínica del paciente. En concreto, la utilización de L-arginina como complemento del tratamiento farmacológico fue una estrategia terapéutica especialmente eficaz y segura en el abordaje del síndrome de MELAS.

Palabras clave: Enfermedades mitocondriales, síndrome de MELAS, L-arginina.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases are a group of hereditary metabolic disorders caused by alterations in mitochondrial DNA.

They affect genes related to the respiratory chain causing a deficiency in cellular energy synthesis.

They are characterized by being unusual, multisystemic and progressive diseases. The symptoms are nonspecific and they depend on the number and location of the affected cells. That is why early diagnosis and genetic counseling are key to improve the prognosis in these patients.

MELAS syndrome (mitochondrial, encephalopathy-miopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) is a neurodegenerative disorder that causes muscle weakness, hypotonia, lactic acidosis and stroke-like episodes.

Currently, there is no cure for mitochondrial diseases. However, it is of particular importance to initiate an early symptomatological approach with the aim of reducing the underlying symptoms as well as halting the clinical course of the disease.

In the case described, the combination of active treatments, nutritional approach and rehabilitative exercise contributed to the significant improvement of the patient's clinical condition. In particular, the use of L-arginine as an adjunct to pharmacological treatment, was a particularly effective and safe therapeutic strategy in the management of MELAS syndrome.

Key words: Mitochondrial diseases, MELAS syndrome, L-arginine.

Correspondencia:

M. Longoni Merino. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Pl. del Doctor Robert, 5. 08221 Terrassa (Barcelona).

Correo electrónico: mlongoni@mutuaterrassa.es

Introducción

Las enfermedades mitocondriales son patologías hereditarias causadas por alteraciones en el ADN mitocondrial (ADNm) que afectan a los genes relacionados con la cadena respiratoria y causan una deficiencia en la síntesis de energía celular. Son un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones habitualmente progresivas y multisistémicas ligadas por la herencia materna, transmitiendo así las mutaciones a la descendencia¹.

El ADNm codifica un total de 37 genes: 2 ARN ribosomales, 22 ARN de transferencia (ARNt) y 13 polipéptidos, siendo todos ellos parte de la cadena respiratoria. El resto de las enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el ADN nuclear (ADNn).

La cadena respiratoria es un conjunto de complejos proteicos localizados en la membrana mitocondrial interna, gracias a los cuales se genera un flujo de protones que, mediante fosforilación oxidativa, da lugar a la formación de ATP (figura 1).

Las mutaciones en el ADNm pueden dar origen a enfermedades mitocondriales, de las cuales se han des-

critado más de un centenar. Estas mutaciones son relativamente frecuentes, ya que el ADNm se encuentra desprotegido de la acción de los radicales libres, y por tanto tiene una mayor tasa de mutación que el ADNn².

Las enfermedades mitocondriales presentan a menudo una serie de síntomas o signos en diferentes órganos dependiendo de las células afectadas, variando a medida que evolucionan y complicando el diagnóstico inicial. Los síntomas pueden incluir:

- Afectación del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP): encefalopatías, ictus en territorio no vascular, convulsiones, demencia, migrañas, ataxia y/o espasticidad.
- Miopatías: con hipotonía, debilidad muscular, rabdomiolisis o incluso fracaso ventilatorio, lo que suele acompañarse de un aumento de la creatina-fosfoquinasa.
- Miocardiopatías.
- Alteraciones visuales: oftalmoplejía, neuritis óptica/atrótica, hemianopsia.
- Otros: alteraciones endocrinas, como diabetes, hipoparatiroidismo y/o hipotiroidismo, alteraciones renales y hematopoyéticas.

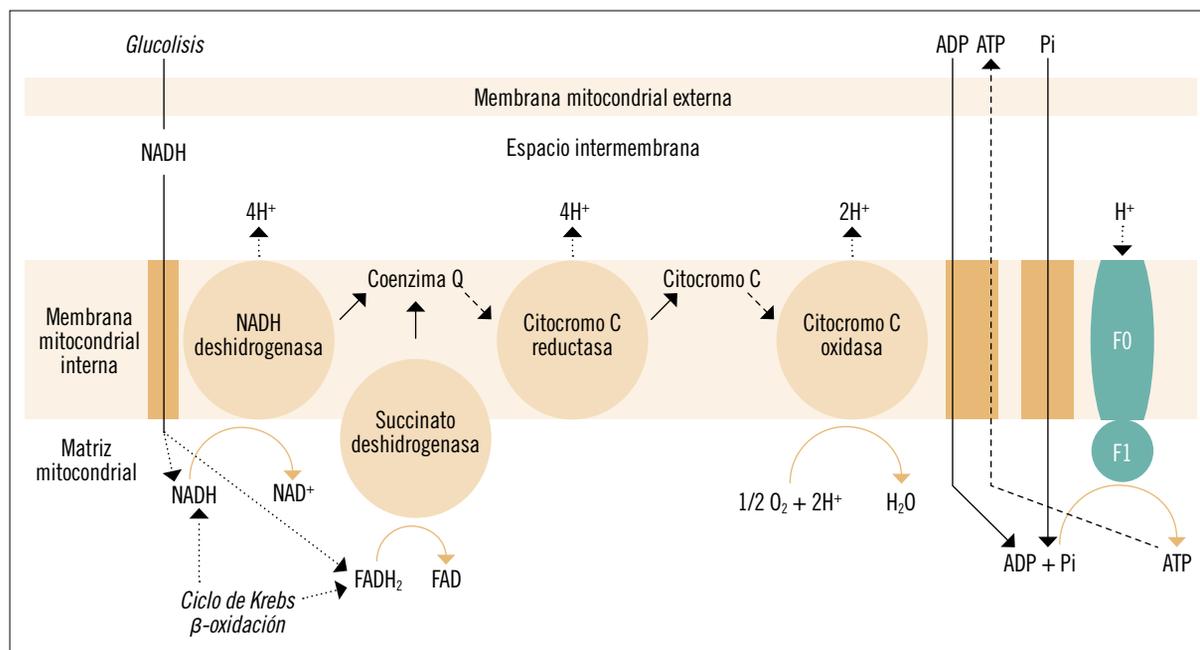


Figura 1. Cadena respiratoria mitocondrial. La cadena respiratoria es un conjunto de 4 complejos proteicos localizados en la membrana mitocondrial interna, a través de los cuales se origina un flujo irreversible de electrones. Como consecuencia del mismo, se produce una liberación de protones al espacio intermembrana que, posteriormente, mediante fosforilación oxidativa, son transformados en ATP, la principal forma de energía del organismo

Descripción del síndrome de MELAS

El síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus (MELAS, del inglés *mitochondrial, encephalopathy-miopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) es una enfermedad mitocondrial causada por mutaciones en el ADNm, la mayoría de ellas localizadas en el nucleótido 3243 (donde se produce una transición A>G), en el gen *MT-TL1*, que codifica el ARNt Leu (UUR), y en menor proporción en el nucleótido 3271 (transición T>C)³. El ADN mutado coexiste con material genético no mutado, por lo que los niveles de producción de energía en forma de ATP pueden mantenerse. Si el ADN mutado sobrepasa el umbral, la enfermedad se expresa.

Los pacientes que padecen MELAS presentan una mayor afectación a nivel del tejido cerebral y muscular, dos de los tejidos del organismo que más energía requieren. Esta patología está caracterizada principalmente por:

- **Episodios similares a un ictus (*stroke-like*).** Se trata del síntoma más característico del síndrome y lo que diferencia al MELAS de otras patologías mitocondriales multisistémicas. La patogenia de los episodios *stroke-like* en el síndrome de MELAS no es del todo conocida⁴. Aunque tienen similitud con un accidente cerebrovascular, su origen no es puramente vascular, como en el caso de una hemorragia o una embolia. El origen es de tipo metabólico, produciéndose una disfunción en la fosforilación oxidativa a nivel del parénquima cerebral. La producción aumentada de radicales libres, junto con los defectos de la fosforilación oxidativa, llevan a una vasoconstricción, la cual parece ser la principal responsable de estos cuadros *stroke-like*. Inicialmente los episodios se manifiestan con vómitos y cefalea (que pueden durar varios días), así como alteraciones visuales seguidas de hemiplejía. Estos episodios afectan principalmente a las regiones parieto-occipital y temporal posterior del cerebro, y aparecen frecuentemente como infartos multifocales, con afectación de zonas de la corteza cerebral que no se relacionan con un territorio vascular concreto.
- **Encefalopatía típica del síndrome de MELAS.** Es una encefalopatía que se caracteriza por ser progresiva, y frecuentemente presenta convulsiones y crisis epi-

lépticas. Estas crisis pueden dejar lesiones residuales, con el consiguiente deterioro mental del paciente, que suele ser notable después de cada episodio. Además, pueden aparecer alteraciones psiquiátricas que abarcan esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista.

- **Afectación muscular.** Se trata de una miopatía mitocondrial y se debe a la notable presencia de mitocondrias en el músculo. La sintomatología incluye debilidad, intolerancia al ejercicio e incluso atrofia muscular en algunos casos. La debilidad, uno de los síntomas más característicos, es de predominio proximal, aunque también puede afectar a la musculatura axial, facial y distal en mayor o menor grado. En algunos casos aparece también atrofia del tejido muscular, con alteraciones que pueden dar, por ejemplo, una característica *facies* miopática. Los síntomas se presentan sobre todo de forma episódica en relación con situaciones de mayor demanda metabólica, aunque también pueden ser constantes y progresivos.

Cabe destacar que la oxidación mitocondrial del ácido pirúvico o piruvato también puede verse afectada en las patologías mitocondriales. Esta oxidación es un proceso regulado, que es esencial para la producción energética. A partir del ácido pirúvico, se genera ácido láctico mediante la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Así, la alteración de esta vía metabólica en las enfermedades mitocondriales cursa frecuentemente con acidosis láctica, causada por un aumento de la conversión del piruvato a través de la LDH y, consecuentemente, de ácido láctico. En el síndrome de MELAS esta situación puede permanecer subclínica y estable, pero en situaciones en las que aumentan las demandas energéticas, como en procesos infecciosos febriles o de ayuno, se puede producir una descompensación metabólica con exacerbación de la hiperlactatemia, llegando incluso a cuadros de acidosis metabólica.

En lo que se refiere a la prevalencia de esta enfermedad, debido a su variabilidad fenotípica los estudios de este tipo son difíciles de llevar a cabo, por lo que no hay datos exactos a escala mundial. Existen diferentes estudios que proporcionan una visión aproximada de la prevalencia, aunque la variabilidad geográfica es

significativa. La prevalencia puede variar desde 1/100.000 en la población inglesa hasta 236/100.000 en la australiana, aunque la cifra más frecuentemente aceptada en nuestro medio es de 16/100.000.

El diagnóstico del síndrome de MELAS es un proceso dificultoso debido a las diversas manifestaciones multisistémicas que se presentan. Algunos síntomas, como, por ejemplo, la debilidad muscular o la cefalea, no son específicos de la patología, y esto puede provocar un retraso en el diagnóstico hasta que se presentan otras manifestaciones más características, como una crisis epiléptica o un accidente isquémico cerebral⁵. En pacientes que muestran un patrón sugestivo de MELAS, el diagnóstico debe centrarse en un estudio genético⁵. Si la sintomatología no es indicativa de una enfermedad mitocondrial, su diagnóstico se lleva a cabo con un examen físico e historia clínica, análisis de sangre (lactato, *ratio* lactato/piruvato, creatinasa) y orina, resonancia magnética cerebral y un estudio genético⁶. Este último puede realizarse a partir de una muestra de sangre⁷, una biopsia muscular o un tejido afectado.

A continuación, se describe un caso clínico del síndrome de MELAS en el que se utilizaron diferentes tratamientos (tanto farmacológico como nutricional y rehabilitador) que contribuyeron a la mejoría significativa de la clínica del paciente.

Caso clínico

Hombre de 37 años, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos. Como antecedentes patológicos presenta neuropatía óptica bilateral no filiada desde el año 2015 (estudio de Leber negativo), con una pérdida de visión que duró unos meses y de la que se fue recuperando. Realizó tratamiento con dexametasona, sin obtener mejoría clínica. Como antecedentes familiares, destacan un padre con ictus previo y una madre con dos episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y neuropatía óptica bilateral no filiada.

En noviembre de 2020, acude a Urgencias por fotopsias en hemicampo visual derecho y cefalea persistente. Tras una prueba de imagen (resonancia magnética [RM]), se diagnostica ictus cerebral occipital isquémico. Se da de alta con tratamiento oral de ácido acetilsalicílico (AAS, 100 mg/día) y simvastatina (20 mg/día).

Al mes del alta, ingresa por clínica neurológica progresiva (espasmos musculares, parestesias en extremidades) y cefalea intensa que no cede con analgesia convencional. Se observan por RM múltiples lesiones isquémicas cerebrales de aparición reciente. Se diagnostica ictus en región occipital y convexidad cerebral parietal parasagital izquierda, se descartan patología embólica y vasculitis por arteriografía cerebral, y se orienta como probable patología mitocondrial.

El paciente se trata durante el ingreso con clonazepam (10 mg/día), baclofeno (10 mg/día) y levetiracetam (1.500 mg/12 h), todos los fármacos por vía oral. Debido a la alta sospecha de enfermedad mitocondrial por estudio de RM y teniendo en cuenta los antecedentes familiares de ictus, se hace un estudio genético, que queda pendiente al alta. El tratamiento tras el alta es AAS (100 mg/día), ácido valproico (500 mg/8 h), clonazepam (0,5 mg/noche) y levetiracetam (1.500 mg/12 h) por vía oral.

A los 2 días del alta, el paciente reingresa por confusión y afasia global con afectación severa sensitiva y motora. En la RM realizada en Urgencias se aprecian lesiones hipodensas córtico-subcorticales temporo-occipital infero-medial y parietal, de predominio superior parasagital izquierdas.

En la planta de Neurología el paciente se encuentra hemodinámicamente estable. En la exploración neurológica presenta como sintomatología aguda afasia mixta severa, con parafasias y anomia, además de hemianopsia homónima derecha del primer ictus (de la que refiere mejoría) y leve paresia crural a nivel proximal como secuela de segundo ictus.

Se hace una nueva RM, en la que se observa una alteración de la señal córtico-subcortical en el lóbulo temporal izquierdo en relación con infarto agudo. Además, se observa la aparición de un nuevo foco de alteración de la señal en núcleo pulvinar del tálamo izquierdo en relación con infarto isquémico subagudo.

En la analítica presenta un lactato de 2,1 mmol/L (0,9-1,7), siendo el resto de la analítica hematológica normal. Se inicia terapia con logopeda, obteniéndose mejoría de la expresión del lenguaje.

A los 10 días del ingreso y con diagnóstico de posible síndrome de MELAS, inicia tratamiento con L-arginina intravenosa, 15 g en dosis de carga de 2 horas y

posteriormente 15 g/día en infusión continua de 3 días, que tolera perfectamente sin presentar hipotensión, hiperglucemia, hiponatremia ni otras incidencias. Al cuarto día inicia L-arginina 3 g por vía oral cada 8 horas de forma crónica.

Durante el ingreso, se mantiene clínicamente estable, sin presentar nueva focalidad neurológica. Al alta muestra una mejoría de la afasia, comprensión de órdenes sencillas y expresión verbal alterada (alteración del lenguaje automático). Realiza la deambulacion con muleta, con riesgo de caídas.

Dada su favorable evolución, se decide alta a domicilio con el siguiente tratamiento por vía oral: AAS (100 mg/24 h), levetiracetam (1.000 mg/12 h), ácido valproico (500 mg/8 h) y L-arginina (una cucharada de 3 g cada 8 horas).

Desde el Servicio de Farmacia se dispensa de forma ambulatoria y mensual el tratamiento con L-arginina oral.

A los 2 meses del alta hospitalaria, se realiza la visita de seguimiento con neurología, evidenciándose una mejoría en la comunicación, que es fluida, aunque mantiene alguna dificultad en el habla y cierta anomia/disnomia, trabajando para ello con el logopeda. Presenta debilidad en la pierna derecha, principalmente distal. Realiza rehabilitación, con momentos puntuales de espasmos. Además, presenta un leve temblor en las manos, que a juicio del paciente se acentúa en momentos de actividad física. En la marcha no es dependiente de apoyo y recorre distancias de hasta 1 km con aceptable tolerancia.

Discusión

El síndrome de MELAS es una enfermedad rara, progresiva y multisistémica, con elevada morbimortalidad e importante afectación neurológica⁸. Se desconoce exactamente la etiopatogenia; sin embargo, se relaciona con un componente hereditario principalmente materno y mutaciones en el ADN^m⁶. La edad de aparición de los síntomas y la mutación responsable son factores que determinan la evolución de la enfermedad. El diagnóstico precoz y el asesoramiento genético son claves para mejorar el pronóstico en estos pacientes⁶.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de MELAS pueden tardar varios años en aparecer, lo cual dificulta el diagnóstico temprano⁶. Según la bibliografía

disponible, la enfermedad se desarrolla antes de los 15 años en el 62% de los casos, y hasta en el 75% en menores de 20 años⁸.

La forma de presentación de la enfermedad en nuestro paciente es poco prevalente, dado que se trata de un hombre de 37 años, sin hábitos tóxicos y que, como únicos antecedentes de interés, presenta neuropatía óptica bilateral no filiada⁹, con probable diagnóstico de MELAS con mutación en homoplasmia m.11253T>C en el gen *MT-ND4*, catalogada de significado incierto; un padre que presentó ictus, y una madre con neuropatía óptica. Si bien es cierto que la enfermedad puede aparecer desde el nacimiento y en cualquier momento a lo largo de la vida, lo más habitual es que se diagnostique antes de la edad adulta^{8,9}.

En el caso presentado, el paciente consulta por un cuadro clínico agudo con elevado compromiso neurológico, lo que coincide con lo descrito habitualmente en la bibliografía^{6,9}. La RM fue clave para el diagnóstico (en ella podía observarse daño isquémico en diferentes territorios corticales), así como el estudio genético¹⁰.

En la actualidad, no existe tratamiento curativo para estas enfermedades⁶. No obstante, hay alternativas terapéuticas paliativas o sintomáticas. Los pilares fundamentales del tratamiento residen en: ejercicio rehabilitador y logopedia, precursores del óxido nítrico (como la arginina y la citrulina y otros antioxidantes como la coenzima Q10), cofactores esenciales de la cadena respiratoria (L-carnitina) y vitaminas, estos últimos con evidencia limitada⁶.

Actualmente, el conocimiento exacto de la patogénesis implicada sigue siendo un desafío, así como el descubrimiento de otras alternativas terapéuticas efectivas y seguras para estos pacientes. La mayoría de ellos se caracterizan por presentar episodios isquémicos de repetición cortos en el tiempo, lo cual compromete y empeora su pronóstico y hace que fracasen los tratamientos sintomáticos^{6,10}.

Recientemente se ha publicado un consenso con las recomendaciones del manejo, diagnóstico y abordaje multimodal en las enfermedades mitocondriales, debido a su difícil manejo y a la necesidad de individualizar el tratamiento⁶.

Diversos estudios clínicos avalan el importante rol que desempeña el óxido nítrico (ON) en la cascada de la cadena respiratoria, ya que al ser un potente vasodilatador aumenta la capacidad aeróbica y el metabolismo muscular^{11,12}. Además, se han detectado niveles bajos de este precursor de arginina en las enfermedades mitocondriales.

Existen numerosos casos descritos de la efectividad del uso de arginina en el síndrome de MELAS (así como en patologías mitocondriales relacionadas), razón por la que el uso de arginina intravenosa como terapia de mantenimiento por vía oral se valoró y consideró como una buena opción terapéutica^{11,13,14}.

También hay estudios donde se determina que la L-citrulina (precursor óxido nítrico) es beneficiosa para frenar la progresión de la enfermedad¹⁵. No obstante, en nuestro caso, debido a que la arginina y la citrulina tienen un mecanismo de acción similar, finalmente se optó por el tratamiento con arginina por su mayor accesibilidad.

Por el contrario, en el tratamiento del síndrome de MELAS existe muy poca evidencia científica sobre el uso de antioxidantes (coenzima Q10), de cofactores esenciales de la cadena respiratoria (L-carnitina) y de vitaminas⁶. Los pocos casos clínicos descritos en cuanto a su uso, efectividad y seguridad hacen referencia a las enfermedades mitocondriales en general, sin estudios clínicos al respecto que avalen su utilización.

Otra estrategia terapéutica útil en fases agudas son los corticoides mediante «pulsos de dexametasona»; sin embargo, el uso crónico y prolongado de estos fármacos se asocia a una elevada prevalencia de corticorefractariedad, lo que se relaciona con la aparición de efectos adversos asociados¹⁶.

En nuestro caso, la valoración de la efectividad del tratamiento en este paciente se basa principalmente en criterios clínicos, ya que se objetivó estabilización de la enfermedad (sin aparición de más episodios de ictus de repetición), disminución de los espasmos y mioclonías, mejoría de la afasia de expresión y mayor resistencia al ejercicio físico. Además, se ha apreciado también una mejora en la calidad de vida del paciente, ya que no necesita tanta ayuda para llevar a cabo las actividades cotidianas.

En cuanto a la seguridad, se realizó un estrecho seguimiento de los posibles efectos adversos durante las infusiones continuas de arginina, sin objetivarse ninguna toxicidad asociada. Más allá de una estricta monitorización clínica, en ningún momento fue necesario ningún manejo especial en cuanto a la presión arterial, las alteraciones de iones o la hiperglucemia.

Actualmente, el paciente continúa en tratamiento con arginina de forma crónica, administrándose 3 g cada 8 h por vía oral y presentando una buena tolerancia y adherencia.

En cuanto a la aportación farmacéutica en este caso, consideramos que es importante destacar la figura del farmacéutico integrado en un equipo multidisciplinar con Neurología y Genética, con el fin de que participe en la selección de la mejor alternativa terapéutica y de que asegure la efectividad y la seguridad del tratamiento farmacológico (tabla 1).

En primer lugar, fue necesario realizar una revisión bibliográfica en busca de la mejor evidencia científica sobre las posibles terapias en patologías de baja prevalencia y con pocas alternativas terapéuticas. La participación del farmacéutico fue clave para la obtención de las presentaciones tanto de la arginina intravenosa (a través de la solicitud de medicamentos especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) como de la arginina por vía oral obtenida como materia prima en polvo.

El seguimiento farmacoterapéutico del paciente nos permitió intervenir en distintos puntos críticos (como la información proporcionada sobre las distintas terapias, la detección de posibles efectos adversos o la preparación del tratamiento intravenoso), garantizando así una administración segura de los fármacos.

Por otro lado, también se intervino en la validación del tratamiento y la supervisión de fármacos que deberían evitarse, como los antibióticos, aquellos que pueden interferir en la cadena respiratoria (ácido valproico, carbamazepina...) y aquellos que pueden producir acidosis láctica (metformina), rabdomiolisis (estatinas) o nefrotoxicidad, como los aminoglucósidos¹⁷.

En último lugar, también se llevó a cabo el seguimiento de los resultados clínicos de las distintas terapias a través de la atención farmacéutica y la dispensación para pacientes externos de la farmacia ambulatoria del hospital.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Saizen 5,83 mg/ml solución inyectable en cartucho. Saizen 8 mg/ml solución inyectable en cartucho. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Saizen 5,83 mg/ml: Cada cartucho contiene 1,03 ml de solución (6 mg de somatropina*). Un ml de solución contiene 5,83 mg de somatropina. Saizen 8 mg/ml: Cada cartucho contiene 1,50 ml de solución (12 mg de somatropina*) ó 2,50 ml de solución (20 mg de somatropina*). Un ml de solución contiene 8 mg de somatropina. *hormona de crecimiento humana recombinante, producida por tecnología de ADN recombinante en células de mamífero. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "*Lista de excipientes*". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en cartucho. Solución límpida o ligeramente opalescente con pH de 5,6 – 6,6 y osmolaridad de 250 – 450 mOsm/kg. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Saizen está indicado en el tratamiento de: Niños y adolescentes: Retraso de crecimiento en niños debido a una disminución o ausencia de secreción de hormona de crecimiento endógena. Retraso de crecimiento en niñas con disgenesia gonadal (síndrome de Turner), confirmado por análisis cromosómico. Retraso de crecimiento en niños prepúberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC). Trastorno del crecimiento (talla actual <-2,5 desviaciones estándar (DE) y talla parental ajustada <-1 DE) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento < 0 DE durante el último año) a los 4 años de edad o posteriormente. Adultos: Tratamiento sustitutivo en adultos con déficit severo de hormona de crecimiento, diagnosticado mediante una única prueba dinámica para valorar el déficit de hormona de crecimiento. Los pacientes también deben cumplir los siguientes criterios: Comienzo en la infancia: Los pacientes que fueron diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento durante la infancia deben ser reevaluados y debe confirmarse su déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con Saizen. Comienzo en la edad adulta: Los pacientes deben tener un déficit de hormona de crecimiento como consecuencia de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria y estar diagnosticados de al menos otro déficit hormonal (excepto prolactina) para el que se haya instaurado un tratamiento sustitutivo adecuado, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento. **Posología y forma de administración.** Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml son preparados multidosos para ser administrado en un solo paciente. **Posología.** Se recomienda que Saizen se administre a la hora de acostarse de acuerdo con la siguiente posología: **Niños y adolescentes:** La dosis de Saizen debe individualizarse para cada paciente, en función del área de superficie corporal o del peso corporal. Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena: 0,7-1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea. Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (síndrome de Turner): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, por vía subcutánea. El tratamiento concomitante con esteroides anabolizantes no androgénicos en pacientes con síndrome de Turner puede potenciar la respuesta de crecimiento. Retraso de crecimiento en niños prepúberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea. Retraso de crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG): La dosis diaria recomendada es de 0,035 mg/kg de peso corporal (ó 1 mg/m² por día), por vía subcutánea. El tratamiento debe interrumpirse cuando el paciente haya alcanzado una talla adulta satisfactoria o cuando las epífisis se hayan cerrado. Para el trastorno del crecimiento en niños con talla baja nacidos PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento debería interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de +1 DE. El tratamiento debería interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es >14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisarias. **Adultos:** Déficit de hormona de crecimiento en adultos: Al inicio del tratamiento con somatropina, se recomiendan dosis bajas de 0,15-0,3 mg, administradas mediante una inyección subcutánea diaria. La dosis debería ajustarse gradualmente, en función de los valores del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1). La dosis final de hormona de crecimiento recomendada raramente excede de 1,0 mg/día. En general, debería administrarse la dosis mínima eficaz. Las mujeres pueden precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento creciente de la sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia con estrógenos por vía oral, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciban un tratamiento excesivo. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden requerirse dosis menores. **Pacientes con insuficiencia renal o hepática:** Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "*Propiedades farmacocinéticas*" pero no es posible hacer una recomendación de posología. **Forma de administración.** Para la administración de la solución inyectable de Saizen, deben seguirse las instrucciones que figuran en el prospecto y en el manual de instrucciones suministrado con el inyector seleccionado: los autoinyectores sin aguja cool.click, el autoinyector easypod o la pluma aluetta. Los usuarios para los que está prevista la utilización del easypod son principalmente niños a partir de 7 años de edad hasta adultos. Los niños siempre deben utilizar los autoinyectores bajo la supervisión de un adulto. Para consultar las instrucciones de manipulación, ver sección "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*". **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "*Lista de excipientes*". La somatropina no debe usarse para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas. No se empleará somatropina si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraniales deberán estar inactivos y el tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral. No debe usarse somatropina en caso de retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa. Los pacientes con enfermedades críticas agudas, que presentan complicaciones tras cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deberían ser tratados con somatropina. En niños con patología renal crónica, el tratamiento con somatropina debería ser suspendido en el momento del trasplante renal. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento debería realizarse bajo la supervisión regular de un facultativo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con déficit de hormona de crecimiento. No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (véase apartado "*Posología y forma de administración*"). **Neoplasma.** Los pacientes con una neoplasia intra- o extracranial en remisión, que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento, deberían ser examinados cuidadosamente y a intervalos regulares por su médico. Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento secundario a un tumor intracranial deben ser examinados con frecuencia para determinar la posible progresión o recidiva de la enfermedad subyacente. En pacientes que superaron un cáncer durante la infancia, se ha comunicado un riesgo más alto de padecer una segunda neoplasia en aquellos tratados con somatropina después del primer tumor. De estas segundas neoplasias, las más comunes fueron los tumores intracraniales, en particular meningiomas, en pacientes que fueron tratados con radiación por la primera neoplasia. **Síndrome de Prader-Willi.** La somatropina no está indicada para el tratamiento de larga duración de pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia

de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita después de iniciar un tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. **Leucemia.** Se han descrito casos de leucemia en un número reducido de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté incrementada en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores predisponentes. **Sensibilidad a la insulina.** Debido a que la somatropina podría reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deberían ser monitorizados para evidenciar la intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina podría requerir un ajuste después de que se inicie el tratamiento con somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con somatropina. **Retinopatía.** El antecedente de una retinopatía estable no debería conllevar a la interrupción del tratamiento sustitutivo con somatropina. **Función tiroidea.** La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y podría, por ello, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Como consecuencia, se debería monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo, la terapia de sustitución estándar debe ser estrechamente monitorizada cuando se administra somatropina. **Hipertensión intracranial benigna.** En caso de cefalea intensa o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, debería considerarse el diagnóstico de hipertensión intracranial benigna (o *pseudotumor cerebri*) y suspender si es necesario el tratamiento con Saizen. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracranial ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracranial. **Pancreatitis.** Aunque es raro, puede presentarse pancreatitis en pacientes tratados con somatropina, especialmente en niños que refieren dolor abdominal. **Escoliosis.** La escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en niños puede provocar progresión de la escoliosis. Somatropina no ha demostrado incrementar la incidencia ni la severidad de la escoliosis. Deben monitorizarse los signos de escoliosis durante el tratamiento. **Anticuerpos.** Al igual que todos los medicamentos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto en la tasa de crecimiento. El análisis de anticuerpos contra la somatropina debería realizarse en aquellos pacientes que presenten fracaso terapéutico. **Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.** El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur se asocia a menudo a ciertos trastornos endocrinos, tales como déficit de hormona de crecimiento e hipotiroidismo, así como a los brotes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento, el desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur podría deberse a los trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento causado por el tratamiento. Los brotes de crecimiento podrían aumentar el riesgo de problemas relacionados con las articulaciones, ya que la articulación de la cadera se encuentra sometida a una gran tensión durante el estirón puberal. Los médicos y los padres deberían estar muy atentos ante la aparición de una cojera o quejas de dolor de cadera o de rodilla en los niños tratados con Saizen. **Retraso de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con retraso de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica deberían examinarse periódicamente para determinar el posible progreso de la osteodistrofia renal. En niños con osteodistrofia renal avanzada puede observarse desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur o necrosis avascular de la misma y no está claro si estos problemas se ven afectados por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debería realizarse una radiografía de la cadera. En los niños con insuficiencia renal crónica, la función renal debería haber disminuido por debajo de un 50% del valor normal antes de instaurar el tratamiento. Para verificar el trastorno del crecimiento, debería valorarse el crecimiento durante un año antes de iniciar el tratamiento. Debería haberse instaurado un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (incluyendo control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes del tratamiento) y debería mantenerse durante el tratamiento. En el momento de un trasplante renal debería interrumpirse el tratamiento. **Niños nacidos pequeños para su edad gestacional.** En niños con talla baja nacidos PEG, antes de comenzar el tratamiento se deben descartar otras causas médicas o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento. En pacientes PEG se recomienda determinar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de sufrir diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, resistencia grave a la insulina, *acantosis nigricans*) se debería realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG). En caso de diabetes manifiesta, no se debería administrar hormona de crecimiento. En pacientes PEG se recomienda medir los niveles de IGF-1 antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en determinaciones repetidas, los niveles de IGF-1 exceden en más de 2 DE de los valores de referencia para la edad y el estadio puberal, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar un ajuste de la dosis. La experiencia en pacientes PEG que comienzan el tratamiento cerca del inicio de la pubertad es limitada. Por lo tanto, no se recomienda empezar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes PEG con síndrome de Silver-Russell es limitada. Parte del aumento de talla obtenido al tratar a los niños con talla baja nacidos PEG con somatropina podría perderse si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la talla adulta. **Retención de líquidos.** Durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adultos puede aparecer retención de líquidos. En caso de edema persistente o parestesia severa, se debería disminuir la dosis para evitar el desarrollo del síndrome del túnel carpiano. **Enfermedad crítica aguda.** En todos los pacientes que presenten una enfermedad crítica aguda, debería sopesarse el posible beneficio del tratamiento con somatropina frente al riesgo potencial que comporta. **Interacción con glucocorticoides.** El inicio de un tratamiento sustitutivo de hormona de crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia adrenal secundaria en algunos pacientes, reduciendo la actividad del 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), un enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol y puede requerir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. El inicio de un tratamiento con somatropina en pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con glucocorticoides puede conllevar una manifestación de deficiencia de cortisol. Es posible que se requiera un ajuste de la dosis del glucocorticoide (ver sección "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). **Uso con terapia de estrógenos vía oral.** Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos secundarios (ver sección "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). **General.** Debe alternarse la zona de inyección para evitar la lipatrofia. El déficit de hormona de crecimiento en el adulto es una enfermedad de por vida y debería tratarse en consecuencia; no obstante, la experiencia en pacientes de más de 60 años y la experiencia con un tratamiento prolongado es limitada. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos

de 1 mmol de sodio (23 mg) por cartucho por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor de crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deberían tener un tratamiento sustitutivo de glucocorticoides ajustado cuidadosamente para evitar efectos inhibidores sobre la hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no conocido o convertir las dosis sustitutivas de glucocorticoides en inefectivas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los datos de estudios de interacción realizados en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede incrementar el aclaramiento de los componentes metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de los componentes metabolizados por P450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) podría verse especialmente incrementados dando niveles en plasma disminuidos. Se desconoce su significado clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia. **Embarazo.** No hay datos clínicos disponibles de exposición al medicamento en embarazo. De los estudios reproductivos realizados en animales con medicamentos que contienen somatropina, no hay evidencia de un incremento de riesgo de los efectos adversos para el embrión o el feto (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Sin embargo, los medicamentos que contienen somatropina no están recomendados durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. **Lactancia.** No se han realizado estudios clínicos con somatropina en mujeres en período de lactancia. No se conoce si la somatropina es excretada en la leche materna. Como consecuencia, se debería tener precaución cuando se administra somatropina en mujeres en período de lactancia. **Fertilidad.** Los estudios de toxicidad no clínica mostraron que somatropina no indujo efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de los medicamentos que contienen somatropina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones adversas. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar enrojecimiento y picor en el lugar de inyección. Se espera que se produzca retención de líquidos durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adultos. Edemas, inflamación articular, artralgias, mialgias y parestesias podrían ser manifestaciones clínicas de la retención de líquidos. Sin embargo, estos síntomas/signos suelen ser transitorios y dependientes de la dosis. Los pacientes adultos con déficit de hormona de crecimiento diagnosticado en la infancia comunicaron efectos adversos con menor frecuencia que aquellos cuyo déficit de hormona de crecimiento se inició en la edad adulta. En un porcentaje pequeño de pacientes pueden formarse anticuerpos frente a la somatropina. Hasta la fecha los anticuerpos han tenido baja capacidad de unión y no se han asociado a una atenuación del crecimiento, excepto en pacientes con deleciones génicas. En casos muy raros, en que la talla baja se debe a una deleción del complejo génico de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir la formación de anticuerpos que atenúan el crecimiento. Se han descrito casos de leucemia en un número reducido de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, alguno de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores predisponentes. Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección, lipoatrofia localizada, que puede evitarse alternando el lugar de inyección			
Trastornos gastrointestinales				Pancreatitis

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis.** La administración de dosis superiores a las recomendadas puede provocar efectos secundarios. La sobredosis puede dar lugar a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. Además, es probable que la sobredosis de somatropina cause manifestaciones de retención de líquidos. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacocinéticas.** La farmacocinética de Saizen es lineal, al menos a dosis de hasta 8 UI (2,67 mg). A dosis superiores (60 UI/20 mg), no puede descartarse un cierto grado de ausencia de linealidad, pero sin relevancia clínica. Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 7 L, el aclaramiento metabólico total es de unos 15 L/h, mientras que el aclaramiento renal es irrelevante y el fármaco muestra una vida media de eliminación de 20 a 35 minutos. Tras la administración subcutánea e intramuscular de Saizen a dosis única, la vida media terminal aparente es mucho más larga, de unas 2 a 4 horas. Ello se debe a una velocidad limitada del proceso de absorción. La biodisponibilidad absoluta por ambas vías es del 70-90%. Las concentraciones séricas máximas de hormona de crecimiento se alcanzan, aproximadamente, tras unas 4 horas y los niveles séricos de hormona de crecimiento vuelven a los valores basales dentro de las primeras 24 horas, lo que indica que no se producirá acumulación de hormona de crecimiento tras la administración repetida. Saizen solución inyectable (5,83 y 8 mg/ml) administrado subcutáneamente ha demostrado ser bioequivalente frente a la fórmula liofilizada de 8 mg. **Insuficiencia renal.** Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se desconoce su significado clínico. En niños prepuberales con retraso de crecimiento debido a fallo renal crónico, se recomienda una posología específica (ver sección "Posología y forma de administración"). **Insuficiencia hepática.** Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se desconoce su significado clínico dado que Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. **Datos preclínicos sobre seguridad.** En estudios en animales, Saizen solución inyectable demostró ser bien tolerado localmente tras la administración subcutánea en animales, a concentraciones de 8 mg/ml y volúmenes de 1 ml/punto de inyección. Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis únicas o repetidas y genotoxicidad. No se realizaron estudios formales de carcinogenicidad. Esto se justifica por la naturaleza proteica del principio activo y el resultado negativo de los test de genotoxicidad. Los efectos potenciales de somatropina en el crecimiento de tumores preexistentes se han evaluado mediante experimentos *in vitro* e *in vivo* incluyendo ratas a dosis de 15 mg/kg/día (más de 120 veces la dosis máxima diaria clínica habitual en adultos y 60 veces en niños) que han demostrado que no se espera que la hormona de crecimiento humana recombinante cause o estimule tumores en pacientes. Los estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 3,3 mg/kg/día (más de 25 veces la dosis máxima diaria clínica habitual en adultos y 14 veces en niños) no indicaron efectos adversos en el desarrollo embrifetal ni en el desarrollo o la fertilidad de la generación F1. La fertilidad de las ratas hembras y machos adultas no se vio afectada. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Sacarosa, Poloxámero 188, Fenol, Ácido cítrico (para ajuste del pH), Hidróxido sódico (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar el cartucho de Saizen no utilizado en nevera (2°C – 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Después de la primera inyección, el cartucho de Saizen o el autoinyector easydod que contiene el cartucho de Saizen o la pluma aluetta que contiene el cartucho de Saizen debe conservarse en nevera (2°C – 8°C) durante un máximo de 28 días, de los cuales hasta 7 días puede conservarse fuera de la nevera a 25°C o por debajo de 25°C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario. Cuando el cartucho de Saizen se haya conservado fuera de la nevera, hasta 7 días, debe volver a guardarse en la nevera y ser usado en un plazo máximo de 28 días después de la primera inyección. Cuando se está usando el autoinyector easydod o la pluma aluetta, el cartucho debe mantenerse en el dispositivo. El autoinyector sin aguja cool.click debe conservarse siempre fuera de la nevera de forma separada al cartucho de Saizen. Proteger el cartucho abierto de la luz. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** El cartucho que contiene la solución de Saizen 5,83 mg/ml o de Saizen 8 mg/ml sólo debe utilizarse con los autoinyectores sin aguja cool.click o con el autoinyector easydod o con la pluma aluetta. La pluma aluetta y los cartuchos de Saizen están disponibles en varias presentaciones. Cada pluma aluetta está codificada por color y debe usarse únicamente con el cartucho de Saizen del mismo color para administrar la dosis correcta. La pluma aluetta 6 (azul) debe usarse con el cartucho que contiene 6 mg de somatropina (azul). La pluma aluetta 12 (rojo) debe usarse con el cartucho que contiene 12 mg de somatropina (rojo). La pluma aluetta 20 (amarillo) debe usarse con el cartucho que contiene 20 mg de somatropina (amarillo). Para las condiciones de conservación de los inyectores que contienen el cartucho, ver sección "Precauciones especiales de conservación". La solución inyectable debe ser límpida o ligeramente opalescente, sin partículas ni signos visibles de deterioro. Si la solución contiene partículas no deber ser inyectada. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Merck, S.L., C/ María de Molina, 40, 28006 Madrid. Línea de información: 900 200 400. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2019. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN/DISPENSACIÓN, PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud. Saizen 5,83 mg/ml, 1 cartucho 6 mg: PVP: 150,91 €; PVP IVA: 156,95 €. Saizen 5,83 mg/ml, 5 cartuchos 6 mg: PVP: 580,91 €; PVP IVA: 604,15 €. Saizen 8 mg/ml, 1 cartucho de 12 mg: PVP: 260,91 €; PVP IVA: 271,35 €. Saizen 8 mg/ml, 5 cartuchos de 12 mg: PVP: 1105,91 €; PVP IVA: 1150,15 €. Saizen 8 mg/ml, 1 cartucho de 20 mg: PVP: 400,91 €; PVP IVA: 416,95 €. Saizen 8 mg/ml, 5 cartuchos de 20 mg: PVP: 1805,91 €; PVP IVA: 1878,15 €. SAI-FTR-16.2.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza (aislado), síndrome del túnel carpiano (en adultos)	Hipertensión intracraneal idiopática (hipertensión intracraneal benigna), síndrome del túnel carpiano (en niños)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur (<i>Epifisiolisis capitis femoris</i>), o necrosis avascular de la cabeza del fémur.	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	En adultos: Retención de líquidos: edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias.	En niños: Retención de líquidos: edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias.		Resistencia a la insulina, que puede dar lugar a hiperinsulinismo y, en casos raros, a hiperglicemia.

Tabla 1

Aportación farmacéutica a lo largo del curso clínico

Conocimiento	Medio	Finalidad
Fuentes bibliográficas	Búsqueda de evidencia científica sobre las terapias	• Estudio de patologías de baja prevalencia
Dosificación arginina i.v.	Elaboración protocolo programa mezclas i.v.	• Seguridad
Adquisición arginina i.v.	Medicamentos extranjeros	• Preparación del tratamiento en el Servicio de Farmacia
Adquisición arginina oral	Guía de nutrientes y materias primas	• Redosificación en el Servicio de Farmacia
Farmacoterapia	Validación del tratamiento	• Control de efectos adversos de la terapia: hipotensión, hiponatremia, hiperglucemia • Fármacos a evitar: ácido valproico, carbamazepina, estatinas, metformina y aminoglucósidos
Atención farmacéutica	Dispensación crónica desde la farmacia ambulatoria	• Seguimiento clínico del paciente

i.v.: intravenosa.

Como conclusión, el presente caso clínico muestra que el tratamiento con arginina es una alternativa terapéutica útil para retrasar tanto el deterioro como el curso de la enfermedad, atenuando la gravedad de los síntomas y disminuyendo la frecuencia de los episodios. Además, resulta una alternativa farmacológica segura en pacientes con patologías mitocondriales y síndrome de MELAS⁶.

Los hallazgos obtenidos y las limitaciones de las alternativas farmacológicas útiles en estos pacientes refuerzan la importancia y la necesidad de realizar más estudios clínicos que demuestren y avalen el uso de otras estrategias terapéuticas efectivas y seguras, así como el uso de L-arginina, con la finalidad de poder proporcionar un mayor conocimiento de la enfermedad y de mejorar el abordaje farmacoterapéutico en estos pacientes con tan incierto pronóstico. ■

Bibliografía

- Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 6.715-6.719.
- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gómez N, Blakely EL, Alston CL, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015; 77: 753-759.
- Sproule MD, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1.142: 133-158.
- Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev*. 2011; 33: 283-288.
- Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, McFarland R, Turnbull DM. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord*. 2004; 14: 237-245.
- Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(9): 689-701.
- Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Kulikova R, Oskoui M, Sproule M, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011; 77: 1.965-1.971.
- Pérez JJ, Luna-Luna MA, Gutiérrez GG, Lancheros D. Síndrome MELAS en pediatría: reporte de caso. *Rev Fac Med*. 2020; 68(2): 316-320.
- Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD, et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatric Neurol*. 2016; 64: 59-65.
- Koenig MK, Emrick L, Karaa A, Korson M, Scaglia F, Parikh S, et al. Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *JAMA Neurology*. 2016; 73(5): 591-594.
- El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, Chanprasert S, Almannai M, Craigen WJ, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(4): 407-412.

12. Koga YM, Akita YM, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology*. 2005; 64(4): 710-712.
13. Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol*. 2018; 265(12): 2.861-2.874.
14. Rodan LH, Poublanc J, Fisher JA, Sobczyk O, Mikulis DJ, Tein I. L-arginine effects on cerebrovascular reactivity, perfusion and neurovascular coupling in MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) syndrome. *PLoS One*. 2020; 15(9): e0238224.
15. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017; 5: 10.2326409817697399.
16. O'Ferral E. Mitochondrial myopathies: clinical features and diagnosis. En: Shefner JM, Hahn S, Dashe JF (eds.). *UpToDate 2021*: UpToDate Inc. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-clinical-features-and-diagnosis>
17. Grusso F, Montano V, Simoncini C, Siciliano G, Mancuso M. Therapeutical management and drug safety in mitochondrial diseases-Update 2020. *J Clin Med*. 2021; 10 (1): 94.