

---

**“ENFERMEDADES MITOCONDRIALES  
EN CÓRDOBA (ARGENTINA).  
ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO”.**

---



TRABAJO INTEGRADOR FINAL

Para optar al grado de Especialista en Farmacia Hospitalaria.

FARMACÉUTICA Y BIOQUÍMICA MARÍA EMILIA GAVELLI.

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Córdoba 2013.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Este documento se encuentra disponible en el Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

<https://rdu.unc.edu.ar/>

## ESPECIALIZACIÓN EN FARMACIA HOSPITALARIA

---

# ENFERMEDADES MITOCONDRIALES EN CÓRDOBA (ARGENTINA). ESTUDIO FÁRMACOEPIDEMIOLÓGICO

En pacientes que retiran medicamentos en el área de farmacia central del Hospital Nacional de Clínicas, de la ciudad de Córdoba, Argentina.

---

ESCUELA DE POSGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**

TRIBUNAL EVALUADOR DEL TRABAJO INTEGRADOR FINAL  
Coordinadora: Dra. Daniela Fontana  
Docentes: Dr. Rubén Manzo  
DSP Ana Descalzo



## AGRADECIMIENTOS

Ante todo quiero agradecer a mi compañera y amiga Carolina Bustos Fierro, no solo porque ha sido mi gran compañera en todo este tramo, sino también porque sin su empuje no sé si hubiera llegado a esta instancia ya que tal vez ni siquiera me hubiera inscripto para realizar la especialidad, debido a que después de varios años de haber dejado de cursar en la facultad, sentía que no iba a poder con tantas horas.

También quiero agradecer a cuatro personas muy importantes en mi vida, como son mi marido Fernando y mis hijos Francisco, Federico y Franco que me han tenido paciencia y me han ayudado siempre para que pudiera cumplir con los requerimientos en tiempo y forma, relegando a veces algunos otros momentos a favor de mi estudio. Gracias por alentarme siempre y por su apoyo incondicional.

A mis padres porque estuvieron y están siempre atentos a colaborar con lo que sea a fin de aliviarme en mis tareas para que yo pueda cumplir con mis objetivos propuestos. De igual modo a mi suegra.

A todos ellos porque han sabido tolerar mis momentos de desatención por estar dedicada al estudio.

A todos los docentes, Mini, Sonia, a la Dra. Mazzieri, etc., por todos los conocimientos y el apoyo que me brindaron en todo momento, y en especial a la Dra. Daniela Fontana, con quien me ha sido más que grato trabajar y de quien he recibido siempre palabras de aliento, más allá de enseñanzas.

Al CEMECO, y en particular al Dr. Norberto Guelbert por toda su colaboración, predisposición y paciencia, ya que sin su aporte no hubiera sido posible la realización de mi trabajo.

A todas mis compañeras de la especialidad por todos los momentos compartidos y por todos los conocimientos intercambiados. A todas mis compañeras de trabajo.

Y por último, pero no por eso menos importante, a Dios, por haberme dado la fuerza, la inteligencia...la vida y la posibilidad de llegar hoy a esta instancia.

**GRACIAS A TODOS!**

**MARIA EMILIA**

## INDICE

ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	5
PRÓLOGO .....	7
RESUMEN.....	8
RESUMEN GRÁFICO .....	10
SUMMARY .....	11
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....	13
1.1- LA MITOCONDRIA.....	13
1.1.1- Definición .....	13
1.1.2- Formas y distribución de las mitocondrias .....	13
1.1.3- Características Estructurales de las mitocondrias .....	14
1.1.4- Función de las mitocondrias.....	16
1.1.5- Sistema de reproducción de las mitocondrias.....	16
1.2- LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES (EM).....	18
1.2.1- Definición de EM.....	18
1.2.2- Manifestaciones clínicas de las EM y sus causas .....	19
1.2.3- Clasificación de las EM.....	21
1.2.4- Diagnóstico de EM .....	22
1.2.5- Historia y Epidemiología de las EM.....	23
1.2.6- Tratamiento de las EM .....	25
CAPITULO 2: PROBLEMA Y OBJETIVOS .....	29
2.1- PROBLEMA.....	29
2.2- OBJETIVOS.....	30
2.2.1- Objetivo general .....	30
2.2.2- Objetivos específicos .....	30
CAPITULO 3: METODOLOGÍA .....	31
3.1- LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DE LA FARMACOEPIDEMIOLÓGÍA.....	31
3.2- TIPO DE ESTUDIO .....	32
3.3- FUENTES DE DATOS Y PERÍODO DE ESTUDIO.....	33
3.4- POBLACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	33

<b>3.5- REGISTRO O TOMA DE DATOS .....</b>	<b>34</b>
<b>3.6-ANÁLISIS DE LA DISPONIBILIDAD LOCAL E INTERNACIONAL.....</b>	<b>35</b>
<b>3.7-PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN .....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES .....</b>	<b>56</b>
<b>CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>58</b>
<b>CAPÍTULO 7: ANEXOS.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 1: BIOPSIA MUSCULAR .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 2: PLANILLA CON LOS DATOS REGISTRADOS DE CADA PACIENTE....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 3: PRESENTACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES.....</b>	<b>70</b>

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial.

ADNn: ácido desoxirribonucleico nuclear.

ADP: adenosin difosfato.

AIFA: Agencia Italiana del Fármaco.

ANAMED: Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

ARN: ácido ribonucleico.

ATP: adenosin trifosfato.

ATPasa: adenosin trifosfato desfosforilasa, enzimas que intervienen en la desfosforilación del ATP en ADP.

Ca<sup>+2</sup>: calcio iónico.

CEMECO: Centro de Estudios de las Metabolopatías congénitas de Córdoba.

CoQ: coenzima Q 10.

COX: citocromo oxidasa.

CP: consultorios privados.

EEUU: Estados Unidos.

EM: enfermedad/es mitocondrial/es.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

ER: enfermedades raras.

EUM: estudio de utilización de medicamentos.

Fadepof: Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes.

FADH<sub>2</sub>: flavín adenín deshidrogenasa.

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos del gobierno de los Estados Unidos.

FF: formulaciones farmacéuticas.

FRR: fibras rasgadas rojas.

Geiser: Grupo de Enlace, Investigación y Soporte en Enfermedades Raras.

GICONA: Sistema Gestión de la Información de ANAMED.

HC: historias clínicas.

HN: hospital de Niños.

HNC: hospital Nacional de Clínicas.

IFA: ingrediente farmacéutico activo.

(I+D): investigación y desarrollo.

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile.

LOMAC: Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados.

MELAS: síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke-like.

MH: medicamentos huérfanos.

MND: medicamentos no disponibles.

NADH: nicotinamida deshidrogenasa.

OMS: Organización mundial de la salud.

Oxphos: sistema de fosforilación oxidativa.

PERUDIS: base de datos oficial de los medicamentos que cuentan con registro sanitario para su comercialización en Perú.

QH<sub>2</sub>: coenzima Q reducida o ubiquinol.

SF: servicio de farmacia.

SNC: sistema nervioso central.

UNIMED: Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud.

## PRÓLOGO

En este trabajo de tesis quise de alguna manera reivindicar la función primordial del farmacéutico como es la elaboración de medicamentos magistrales, tan olvidada en los tiempos que corren por el auge de los grandes laboratorios.

Motivó este estudio, el hecho de que me desempeñé como farmacéutica en el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas de la Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas donde preparamos formulaciones magistrales. Beneficiando con esta actividad a numerosos pacientes que concurren a nuestro hospital o que son derivados desde otros centros asistenciales; ante la falta de disponibilidad de la terapia farmacológica necesaria, ya sea porque no es producida por la industria o porque no está en el mercado a la dosis que se la ha prescrito su médico, por tratarse generalmente de niños.

Ante estos requerimientos fue que surgió la necesidad de determinar qué ocurriría con este tipo de pacientes, y en particular los que habían sido diagnosticados con EM.

Con lo investigado se pudo dar visibilidad a los pacientes con EM que son atendidos en el SF de nuestro hospital y conocer sus tratamientos farmacoterapéuticos. Además, quedó en evidencia la relevancia y la importancia de la existencia del Departamento de Elaboración en el ámbito farmacéutico, sobre todo en el hospitalario cumpliendo así con un fin social como es que el paciente acceda al medicamento que necesita en la dosis y el momento justo. Resolviendo de esta manera un problema sanitario como es la falta de disponibilidad de medicamentos, cualquiera sea su origen.

## RESUMEN

Uno de los objetivos de este trabajo es poner en evidencia la cantidad de pacientes con Enfermedades Mitocondriales (EM) bajo tratamiento farmacológico, que se atienden en la ciudad de Córdoba y que retiran medicamentos en el Servicio de Farmacia (SF) del Hospital Nacional de Clínicas (HNC). Además, se propone describir las características demográficas y clínicas de estos pacientes, identificar los medicamentos prescritos, sus pautas de uso y analizar su disponibilidad nacional e internacional.

El tipo de estudio fue observacional descriptivo retrospectivo (abril 2010-diciembre 2011; muestreo por conveniencia). La información se tomó de recetas, historias clínicas y entrevistas a profesionales. Para el análisis de disponibilidad se consultó a agencias reguladoras de nuestro país y otros de referencia.

El trabajo farmacoepidemiológico realizado, permitió dar visibilidad a 17 pacientes con EM en Córdoba. El 59% de los individuos estudiados fueron mujeres, la edad promedio de los pacientes oscilaba alrededor de los 30 años, el 82% eran oriundos de Córdoba (repartidos en partes iguales entre capital e interior) y el restante 18% provenían del interior del país. Los diagnósticos encontrados fueron oftalmoplejía progresiva, aciduria glutárica tipo II, encefalomiopatía y miopatía mitocondrial, entre otros.

También se registraron los tratamientos farmacológicos empleados en los pacientes estudiados, los que consistieron, principalmente, en complementos vitamínicos. El 50% de estos medicamentos son Medicamentos No Disponibles (MND) en nuestro país, como son la riboflavina, la tiamina y la coenzima Q10. Algunos tampoco están disponibles en otros países consultados (ver Tabla). Esto permite enfatizar sobre la importancia que tiene su elaboración como medicamentos magistrales desde el SF del HNC.

Tabla: Farmacoterapia prescrita para pacientes con EM.

## Disponibilidad nacional e internacional

IFA prescripto (ATC)	Pautas de tratamiento dosis/ frecuencia/ vía	N° pacientes (%)	País en el que está disponible*
Riboflavina (A11HA04)	50mg/6,8,12hs/oral	12 (71)	Ninguno
CoenzimaQ10 (C01EB09)	100mg/8hs/oral	11 (64)	Sólo en Perú
	300mg/24 hs/oral		Ninguno
Tiamina (A11DA01)	100mg/8hs/oral	10 (59)	Sólo en Perú
	300mg/24hs/oral		Sólo en Perú, Bolivia, Italia
Carnitina (A16AA01)	50mg-1g/6,8,12,24hs/oral	4 (24)	Todos
Ácido Fólico (B03BB01)	1mg/24hs/oral	1 (6)	Todos
Multivitaminas	Según caso	10 (59)	Todos
Otros (co-morbilidad) #	Según caso	10 (59)	Todos

# Acetilcisteína, amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona, enalapril, fenobarbital, gentamicina, lorazepam, metilfenidato, sulfato de hierro.

IFA: ingrediente farmacéutico activo

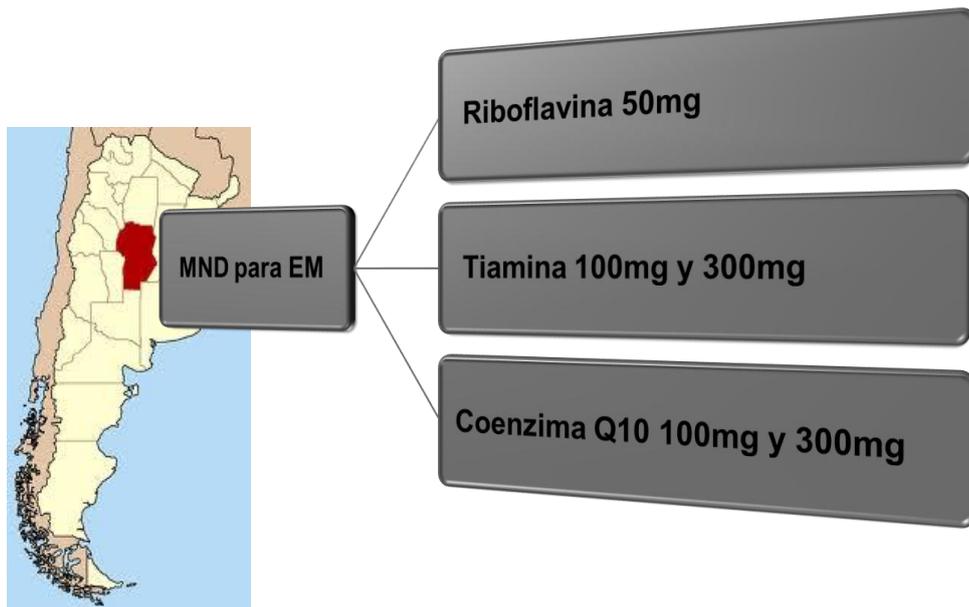
\* Según consulta a ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, Argentina); ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil); UNIMED (Unidad de Medicamentos y Tecnología, Bolivia); ISP (Instituto de Salud Pública, Chile); FDA (Food and Drug Administration, EEUU); AIFA (Agencia Italiana del Fármaco, Italia); PERUDIS (Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos, Perú); EMA (European Medicines Agency, Unión Europea).

Dado que no existen datos epidemiológicos publicados sobre los pacientes con EM en Córdoba Argentina, tener un registro de quienes la padecen y los tratamientos farmacológicos empleados, aporta resultados que pueden ser el punto de partida para investigaciones clínicas más exhaustivas.

Palabras claves: \*enfermedad mitocondrial \*medicamentos no disponibles, \*farmacoepidemiología

## RESUMEN GRÁFICO

Medicamentos No Disponibles para Enfermedades Mitocondriales en Argentina



## Mitochondrial diseases in Córdoba (Argentina). Pharmacoepidemiological study

### SUMMARY

This field work aimed to determine the number of patients with mitochondrial diseases (MD) under pharmacological treatment, who are being treated at the city of Córdoba and acquired medications at the Pharmacy Department of the “Hospital Nacional de Clínicas” (HNC). It was also of interest to describe the demographic and clinical characteristics of these patients, identify prescription, its dosage, frequency and route of administration. Finally, its availability in Argentina and others reference countries were verified.

A retrospective observational study was conducted. A list of patients with a presumptive diagnosis of MD who retired pharmaceutical compounding between April 2010 and December 2011 was obtained from a convenience sample, using the recipes received.

This pharmacoepidemiological research allowed the detection of 17 patients with MD in Córdoba. The 59% patients were women, with an average age of 30 years and they were the 82% from Córdoba and the rest from the interior of the country. The specific diagnostics were progressive oftalmoplejy, glutaricoaciduria type II, mitochondrial encefalomiopatia, mitochondrial miopatia, and the outhers.

The drugs consisted mainly of vitamin supplements. Fifty percent of them are not available medicines in Argentina, and some of them are not available in other countries surveyed either (see Table). This situation emphasizes the importance of their development as pharmaceutical compounding from the Pharmacy Department of HNC.

Table: Treatments pharmacological prescribed for MD patients.  
National and international Availability

IFA (ATC)	Guide(doses/frequency/tract)	Patients (%)	Availability*
<b>Riboflavin (A11HA04)</b>	50mg/6,8,12hs/oral	12 (71)	No
<b>Coenzyme Q10 (C01EB09)</b>	100mg/8hs/oral 300mg/24hs/oral	10 (59)	No (Yes Peru) No
<b>Thiamine (A11DA01)</b>	100mg/8hs/oral	4 (24)	No (Yes Peru)
	300mg/24hs/oral		No (Yes Peru, Bolivia, Italy)
<b>Carnitine (A16AA01)</b>	50mg-1g/6,8,12,24hs/oral	11 (64)	Yes
<b>Folic Acid (B03BB01)</b>	1mg/24hs/oral	1 (6)	Yes
<b>Multivitamins</b>	According to case	10 (59)	Yes
<b>Others (co-morbidity)</b>	According to case	10 (59)	Yes

# Acetilcisteína, amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona, enalapril, fenobarbital, gentamicina, lorazepam, metilfenidato, sulfato de hierro.

IFA: ingrediente farmacéutico activo

\* Consulting by ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, Argentina); ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil); UNIMED (Unidad de Medicamentos y Tecnología, Bolivia); ISP (Instituto de Salud Pública, Chile); FDA (Food and Drug Administration, EEUU); AIFA (Agencia Italiana del Fármaco, Italia); PERUDIS (Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos, Perú); EMA (European Medicines Agency, Unión Europea).

Since there are no published epidemiological data in Cordoba/Argentina about patients with MD, the results are important for designing future more exhaustive surveillance studies

Key words: \*mitochondrial disease, \*non available medicines, \*pharmacoepidemiology

# CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

## 1.1- LA MITOCONDRIA

### 1.1.1- Definición

Las mitocondrias son organelas subcelulares claves en la generación de energía y esenciales para la supervivencia de la vida humana. Son los compartimentos responsables de generar más del 90% de la energía que el cuerpo necesita para mantener la vida y apoyar el crecimiento <sup>1-3</sup>.

### 1.1.2- Formas y distribución de las mitocondrias

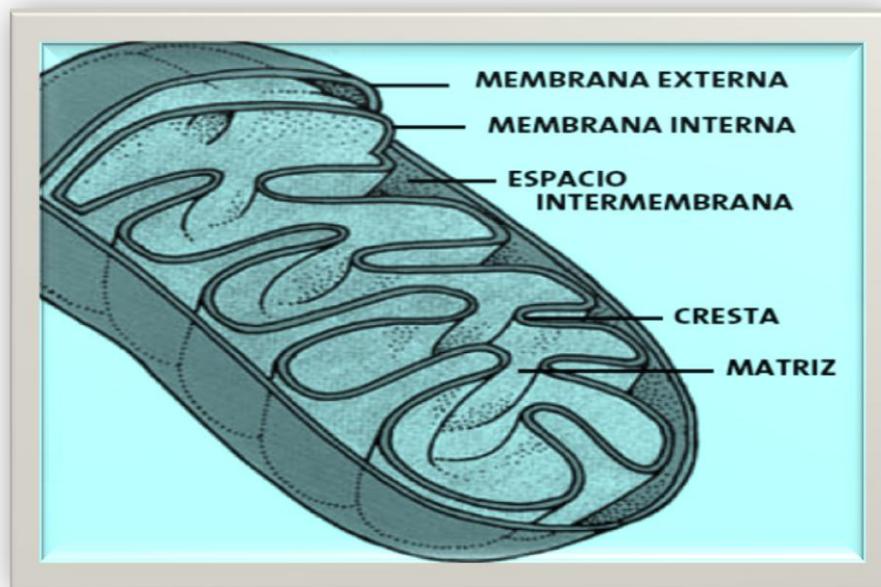
Las mitocondrias se caracterizan por tener formas filamentosas, redondeadas o helicoidales, de 0,5 micras de ancho hasta entre 2 y 50 micras de largo, y con estructura homogénea <sup>1-3</sup>.

Se encuentran cientos de miles de mitocondrias en el citoplasma de cada célula eucariota del cuerpo, con excepción de los glóbulos rojos de la sangre. El número de mitocondrias depende del tipo de células, como ejemplo 1000-1600 mitocondrias en hepatocitos, 300000 mitocondrias en ovocitos o 1 mitocondria en flagelados <sup>1-3</sup>.

Se distribuyen por todo el citoplasma pero si la célula es especializada las mitocondrias se agrupan en las zonas donde hace falta más energía (túbulos renales, conos y bastones, espermatozoides y células musculares estriadas) <sup>1-3</sup>.

### 1.1.3- Características Estructurales de las mitocondrias

La mitocondria está rodeada por un sistema de doble membrana, externa e interna separadas por un espacio intermembranas.



**Figura 1: Estructura de la Mitocondria**

La membrana mitocondrial externa es una estructura completamente permeable con canales que permiten la difusión libre de moléculas pequeñas. El espacio intermembranas tiene una composición similar a la del citosol. La membrana mitocondrial interna forma numerosos pliegues o crestas que se extienden hacia el interior o matriz y que incrementan su superficie. En esta membrana interna se localiza el denominado sistema de fosforilación oxidativa (Oxphos), ya que ella contiene más del 70% de las proteínas que intervienen en dicho proceso, como así también las sustancias que intervienen en el transporte de metabolitos entre el citosol y la mitocondria. Constituye también una barrera funcional, dado que es

impermeable a la mayoría de los iones y moléculas pequeñas, siendo esto una propiedad crítica necesaria para mantener el gradiente de protones que dirige la fosforilación oxidativa. Este sistema Oxphos consta de cinco complejos multienzimáticos (Tabla 1)<sup>1-4</sup>.

Tabla 1: Complejos Mitocondriales, sus nombres, constituyentes y acciones

Complejo	Nombre	Constituyentes/ codificados ADNmt	Acción
I	NADH-CoQ oxidoreductasa	25 polipéptidos / 7	Oxidación NADH
II	Succinato CoQ oxidoreductasa	5 polipéptidos / 0	Oxidación sustratos FADH <sub>2</sub> dependientes
III	QH <sub>2</sub> citocromo C oxidoreductasa	11 subunidades / 1	Oxidación sustratos NADH y FADH <sub>2</sub> dependientes
IV	Citocromo C oxidasa (COX)	13 subunidades / 3	Transfiere equivalentes reductores del citocromo C al oxígeno molecular
V	ATP sintetasa	2 subunidades 12-14 polipéptidos / 2	Convierte gradiente transmembrana en energía (ADP / ATP)

NADH: nicotinamida deshidrogenasa. CoQ: coenzima Q o ubiquinona.

QH<sub>2</sub>: coenzima Q reducida o ubiquinol. FADH<sub>2</sub>: flavin adenin dinucleótido.

COX: citocromo C oxidasa. ATP: adenosin trifosfato. ADP: adenosin difosfato.

En la matriz mitocondrial están contenidos el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) y las enzimas responsables de las reacciones centrales del metabolismo oxidativo<sup>1-4</sup>.

#### **1.1.4- Función de las mitocondrias**

La función principal de las mitocondrias es la producción de la energía celular, mediante la oxidación enzimática de las moléculas nutritivas en el ya mencionado sistema Oxphos, la que es acumulada en forma de adenosin trifosfato (ATP).

También tienen otras funciones en la fisiopatología celular, tales como: regulación intracelular de calcio iónico ( $\text{Ca}^{+2}$ ), termogénesis y control de la apoptosis. Son las principales generadoras de especies reactivas del oxígeno en la célula y pueden provocar la muerte celular por necrosis en condiciones de estrés oxidativo. Son claves en la generación de la energía por ello son esenciales para la supervivencia de la vida humana. Están moviéndose continuamente, se parten, se deforman, se fusionan<sup>1,4,5</sup>.

#### **1.1.5- Sistema de reproducción de las mitocondrias**

Las mitocondrias se reproducen mediante escisión bipartita y contienen ADN propio, mitocondrial (ADNmt) que se replica cada vez que la organela se divide. Una de las particularidades de estos orgánulos es la de tener reproducción intracelular independiente ya que poseen un sistema genético con toda la maquinaria necesaria para su expresión, es decir, para replicar, transcribir y traducir la información genética que contiene. El ADNmt humano es una molécula circular compuesta por pares de bases que contiene información para 37 genes. Entre ellos se encuentran 13 polipéptidos que son subunidades de las enzimas de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema Oxphos, (7 subunidades del complejo I, 1 del complejo III, 3 del complejo IV y 2 del complejo V, ver tabla 1). El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el complejo II completo, están codificados en el ADN nuclear (ADNn).

Las mutaciones del ADNmt tienen características especiales, debido a:

1. Herencia materna: las mitocondrias se heredan de la madre, por lo que ella transmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero solo las mujeres lo transmiten de nuevo a la siguiente generación.
2. Heteroplasmia: las copias mutadas del ADNmt suelen estar en las mitocondrias mezcladas junto con copias normales.
3. Segregación mitótica: en cada división celular (mitosis), las moléculas de ADNmt se reparten al azar entre las células hijas, pudiendo dar lugar a tres situaciones posibles: homoplasmia normal, homoplasmia mutada y heteroplasmia.
4. Efecto umbral: cada tejido tiene unas necesidades mínimas de ATP para su buen funcionamiento. Si éstas no son cubiertas por tener un exceso de copias mutadas, inicia síntomas de deficiencia de energía. Esto se conoce como efecto umbral y es propio de cada tejido, siendo los más susceptibles los de mayor necesidad energética (sistema nervioso y músculo).
5. Alta tasa de mutación: el ADNmt es muy vulnerable y presenta una tasa de mutación muy superior al ADNn. La tasa de mutación espontánea del ADNmt es 10 veces mayor que en el ADNn.
6. Puede producirse un defecto en la producción de energía cuando alguna de las proteínas que constituyen el sistema Oxphos no se genera correctamente o bien cuando los componentes de la cadena no se ensamblan bien entre ellos.
7. Estos defectos pueden ser hereditarios o adquiridos. Una causa frecuente de defecto adquirido en la producción de energía es el envejecimiento.

Todas estas características descritas condicionan que las enfermedades mitocondriales sigan un patrón de transmisión particular. De forma autosómica (dominante o recesiva) para las alteraciones que tienen lugar en el ADNn y vertical o materna para las alteraciones del ADNmt, ya que como se expresó más arriba, la mayoría de las proteínas del sistema Oxphos están codificadas por el ADNn pero 13 de ellas, lo hacen por el ADNmt. Dicha circunstancia coadyuva a la complejidad de las alteraciones, debido a que pueden ser causadas por

mutaciones en los genes nucleares o mitocondriales. Ambos sistemas genéticos interactúan entre ellos, de manera que el buen funcionamiento de la fosforilación oxidativa depende también de su correcta coordinación <sup>1-5</sup>.

## 1.2- LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES (EM)

### 1.2.1- Definición de EM

Las **Enfermedades Mitocondriales** (EM) son un grupo heterogéneo de manifestaciones, caracterizadas por la alteración genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias (definidas en la sección 1.1.1), que da como resultado el mal funcionamiento de dichas organelas. Se expresan mediante un fenotipo complejo en la mayoría de los pacientes <sup>2</sup>.

En estas enfermedades, se genera cada vez menos energía en el interior de la célula debido a la disfunción de la cadena respiratoria producida por el fallo en el sistema Oxphos que, como ya se mencionó es la ruta final del metabolismo energético mitocondrial, y por consiguiente se produce una deficiencia en la biosíntesis del ATP. Entonces, puede presentarse lesión a nivel celular o incluso la muerte de la célula, y si, este proceso se repite en todo el cuerpo, los sistemas completos comienzan a fallar y la vida de la persona que lo sufre, está en grave riesgo <sup>2,6-10</sup>.

Dependiendo de qué células resulten afectadas, serán los síntomas que se pondrán de manifiesto, viéndose alterados preferentemente los tejidos que requieren altos niveles energéticos como son el cerebro, los nervios periféricos, los ojos, los músculos esqueléticos, el corazón y las glándulas endocrinas, por esta característica principal de estas patologías como es el defecto en la producción de ATP <sup>1,2,5,6,11</sup>.

El factor común entre estas enfermedades, es la pérdida de la capacidad metabólica por parte de las mitocondrias de los tejidos o zonas afectadas. El

metabolismo requiere de cientos de reacciones químicas, y cuando uno o más de los intermediarios en estas reacciones no funcionan de forma adecuada, hay una crisis energética. Como resultado, los productos del metabolismo incompleto, pueden acumularse como veneno en el cuerpo. Estos metabolitos tóxicos pueden interrumpir otras reacciones químicas importantes para la supervivencia celular, empeorando aún más la crisis energética. Además, pueden actuar como radicales libres (sustancias reactivas que por sí solas forman compuestos dañinos con otras moléculas) causando aún más daño a las mitocondrias a través del tiempo <sup>8</sup>.

La deficiencia de las proteínas mitocondriales, involucradas en el sistema Oxphos y responsables de la síntesis de ATP, puede estar causada por mutaciones en el ADNmt o bien en genes nucleares (ADNn) que codifican para dichas proteínas. Durante muchos años sólo se habían encontrado mutaciones en el ADNmt, hoy en día, se han comenzado a identificar genes nucleares codificantes de proteínas de los complejos del sistema Oxphos o responsables de su ensamblaje. Entre las mutaciones que originan EM, se incluyen defectos del metabolismo del piruvato, ciclo de Krebs, cadena respiratoria, sistema Oxphos y oxidación de ácidos grasos, con la consiguiente deficiencia en la biosíntesis del ATP <sup>1,5,6,12</sup>.

### 1.2.2- Manifestaciones clínicas de las EM y sus causas

Las **manifestaciones clínicas** de estas enfermedades son muy variadas y pueden afectar a cualquiera y/o todos los órganos y tejidos, ya que la síntesis de ATP se produce en todos ellos, y en cualquier etapa de la vida, a cualquier edad. Estas enfermedades afectan principalmente a los niños, pero también a adultos.

Como ya se mencionó, cuando existe un defecto en la producción de energía las reacciones metabólicas que la requieren no funcionan eficazmente, ni tampoco lo hacen los órganos y sistemas de nuestro organismo, especialmente aquéllos altamente dependientes de energía para su funcionamiento (cerebro y sistema nervioso en general, músculo, hígado, riñón). La mayoría de los pacientes sufren encefalopatía y muchos otros órganos pueden afectarse como hígado, riñón, músculo, corazón, retina, médula ósea, nervio periférico y páncreas.

Para entender la multiplicidad de síntomas de las EM es necesario tener presente lo explicado en la sección 1.1.5. Un defecto de la cadena respiratoria puede heredarse, por vía materna si está causado por mutaciones del ADNmt, de forma autosómica recesiva o autosómica dominante si las mutaciones se producen en un gen nuclear (ADNn) y, en algunos casos, pueden producirse esporádicamente. Por otra parte, una mutación del ADNn puede afectar el ADNmt, como ocurre en las deleciones múltiples y las deplecciones, que afectan al ADNmt pero la causa son mutaciones en el ADNn.

Con todo esto se observa que la variación de las manifestaciones de las EM pueden ser explicadas no solo por la heterogenicidad en las mutaciones del ADNmt, sino también por las que se producen en el ADNn, o por fallas en: el transporte de proteínas del citoplasma a la mitocondria y que están codificadas por ADN nuclear, los factores nucleares que intervienen en el correcto ensamble de los complejos de la cadena respiratoria, la integridad del ADNmt y la replicación que demandan factores codificados en el ADNn; o a modificaciones en la bicapa lipídica de la membrana interna de las mitocondrias en que la cadena respiratoria está embebida, o a defectos producidos dado que las mitocondrias se mueven en la célula, se dividen por fisión y se fusionan entre sí.

A todo lo anterior se añade que las mitocondrias también pueden lesionarse por el incremento del  $\text{Ca}^{+2}$  citosólico, y por el estrés oxidativo, entre otros.

Este amplio abanico de alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial, condiciona cuadros heterogéneos englobados bajo la denominación de EM y se presentan como patologías con manifestaciones clínicas muy diversas dentro de las enfermedades metabólicas.

En la severidad de la manifestación de la enfermedad intervienen varios factores: la naturaleza de la mutación, el grado de heteroplasmia, los requerimientos energéticos del tejido y la capacidad del tejido para compensar el daño celular<sup>1,2,7</sup>.

### 1.2.3- Clasificación de las EM

De acuerdo con lo expresado anteriormente, la **clasificación** de los distintos tipos de EM específicas es difícil, ya que pueden presentar una amplia variedad de síntomas y signos que generalmente no se ajustan a fenotipos clínicos puros o preconcebidos.

Esta heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, morfológicas y bioquímicas de las EM, hace que su clasificación se base comúnmente en las características genéticas de las mutaciones que en las manifestaciones clínicas observadas, a pesar de que, en algunos casos, una misma mutación pueda dar lugar a fenotipos clínicos muy diversos y viceversa.

Las patologías producidas por mutaciones del ADNmt tienen una evidente variada expresión clínica en los seres humanos<sup>4,13</sup> y pueden clasificarse en tres categorías, de acuerdo a si la lesión es en el reordenamiento a gran escala, o una mutación puntual en el ARN de transferencia o una mutación puntual en los genes que codifican proteínas. Los fenotipos más comunes son<sup>14</sup>: síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Pearson la encefalopatía mitocondrial, la acidocis láctica con episodios de apoplejía (MELAS), entre otros.

Dentro de las enfermedades producidas por mutaciones a nivel del ADNn, se encuentran el síndrome de Leigh y la mioglobinuria recurrente según el complejo afectado<sup>11</sup>.

Por otra parte, teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas, se las puede dividir en dos grupos: uno con características neurológicas centrales (incluida encefalopatía, episodios similares al accidente cerebrovascular, crisis convulsivas, demencia y ataxia) y el otro, con características neurológicas periféricas (incluida miopatía, oftalmoplejía y neuropatía periférica)<sup>1,2</sup>.

En las Miopatías Mitocondriales, la participación muscular es prácticamente exclusiva, aunque pueden existir signos menores de afectación del SNC. La variabilidad clínica es también importante, no pudiéndose delimitar entidades precisas, la clasificación suele hacerse según la asociación de síntomas que presenten<sup>7</sup>.

Por ello, tanto el diagnóstico definitivo como el consejo genético son extraordinariamente complejos y difíciles. Las enfermedades mitocondriales son graves. No obstante, el diagnóstico y tratamiento tempranos pueden mejorar la calidad de vida de algunos pacientes <sup>11</sup>.

#### 1.2.4- Diagnóstico de EM

El **diagnóstico** de EM se debe considerar en todo paciente que presenta un trastorno progresivo multisistémico de causa desconocida, con características neurológicas predominantes, como encefalopatía, accidentes cerebro-vasculares, crisis convulsivas, demencia, ataxia, miopatía, oftalmoplejía o neuropatía periférica <sup>1,4,5</sup>.

Aunque existen síndromes clínicos perfectamente definidos, en muchas ocasiones el paciente presenta una asociación de síntomas y signos que pueden modificarse a lo largo de la evolución del proceso, por lo que el estudio de la EM puede ser complejo. El diagnóstico final ha de realizarse conjugando varios factores: clínicos, bioquímicos (valoración de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria), anatomopatológicos y genéticos. Según los resultados obtenidos podremos obtener un diagnóstico confirmatorio, probable, posible o descartar la enfermedad <sup>15</sup>.

El diagnóstico de las enfermedades del metabolismo energético mitocondrial puede resultar muy complejo. Esto se debe esencialmente a dos factores:

- 1.- La presentación clínica y las alteraciones bioquímicas detectadas por el análisis de metabolitos en fluidos biológicos no son específicas del defecto metabólico.
- 2.- Las pruebas bioquímicas no siempre son informativas, y la obtención de resultados normales no descarta la presencia de una EM por ello, en ocasiones, se requieren pruebas dinámicas que pongan de manifiesto la alteración del metabolismo energético.

El diagnóstico definitivo de una EM, es difícil de realizar, aunque existen exámenes de orientación y de confirmación que pueden resultar útiles. Dentro de

los primeros se describen la indagación sobre antecedentes familiares y genealogía, el examen físico y neurológico, la evaluación cardiológica, el examen oftalmológico y auditivo, los estudios endocrinológicos. A ellos se suman métodos complementarios como los de neuroimágenes (tomografía axial computada cerebral, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de fotón único cerebral: SPECT cerebral), el electroencefalograma, y los análisis de laboratorio en orina y en sangre. Dentro de los estudios confirmatorios, la biopsia de músculo esquelético es la base para el diagnóstico de EM, la presencia de FRR es patognomónico de un trastorno mitocondrial (Ver Anexo 1: imagen de FRR). Otras pruebas colorimétricas en el músculo como citocromo C oxidasa, ATPasa, nicotinamida deshidrogenasa y la presencia de lípidos, orientan mucho al diagnóstico. Es fundamental el estudio de las mitocondrias por microscopía electrónica (afectación mitocondrial por la presencia inclusiones para cristalinas y/o alteraciones estructurales). También, se puede realizar biopsia de piel para estudiar fibroblastos. Exámenes más específicos consisten, principalmente, en la detección de alteraciones en el ADNmt, que incluyen tanto reordenamientos (deleciones, duplicaciones) como mutaciones puntuales. Dentro de los estudios bioquímicos se determina la actividad enzimática de cada complejo, en músculo u otros tejidos y como estudio genético se realiza Southern blot <sup>1,2,15</sup>.

Esto hace que el diagnóstico definitivo sólo se consiga en muchos casos tras una larga serie de estudios bioquímicos y moleculares en diferentes tejidos, especialmente en los más afectados clínicamente.

### **1.2.5- Historia y Epidemiología de las EM**

La primera descripción de un paciente con EM data del año 1959 la cual fue realizada por Luft. En las siguientes décadas numerosos pacientes fueron reportados pero como se mencionó más arriba, todavía es complejo arribar a un diagnóstico precoz <sup>4</sup>.

Los caracteres moleculares básicos y peculiares del sistema genético mitocondrial se descubrieron al inicio de los años ochenta, y en 1988 se encontraron las primeras mutaciones asociadas a enfermedades. Desde entonces, el número de

mutaciones en el ADNmt y de enfermedades asociadas ha crecido y ha generado lo que hoy se podría llamar como "medicina mitocondrial", comprendiendo bajo esta designación tanto a las miopatías mitocondriales como a las citopatías y a las encefalopatías mitocondriales <sup>16</sup>.

La gravedad y el espectro de las EM parece en un primer vistazo desproporcionado respecto a la cantidad tan pequeña de ADNmt en el genoma humano si lo comparamos con la cantidad de ADN presente en el núcleo celular (alrededor del 0,1% corresponde al ADNmt: unos 37 genes, frente al 99,9% restante: unos 24000 genes nucleares). Sin embargo, este hecho se debe a que todo el ADNmt es codificante, mientras que en el nuclear existen múltiples intrones no codificantes de genes, en la mitocondria existen menos mecanismos de reparación genética de posibles mutaciones o errores de lectura que en el núcleo y a que en este orgánulo existe una gran presencia de radicales libres<sup>8</sup>.

A pesar de la importancia que las EM han adquirido últimamente y de ser responsables de una considerable morbilidad, hasta ahora no se han realizado estudios exhaustivos sobre su prevalencia en la población general. Las razones son múltiples: complejidad de las manifestaciones clínicas; necesidad de biopsias musculares para su diagnóstico (no siempre se pueden detectar las mutaciones en muestras de sangre); necesidad de secuenciar todo el genoma mitocondrial para poder localizar mutaciones no detectadas hasta ahora, problemas éticos para realizar análisis genéticos presintomáticos en niños; diagnóstico erróneo de muchos pacientes al no ser atendidos en centros especializados, etcétera. Actualmente más de 200 alteraciones del genoma mitocondrial fueron descritas pero la verdadera incidencia y prevalencia de los desórdenes mitocondriales es desconocida. Se estima que la incidencia de las enfermedades mitocondriales es de 1 en 5000 nacimientos<sup>4</sup>. Según datos recientes, provenientes de estudios epidemiológicos globales, afectan a 1 de cada 8000 personas de la población general<sup>10</sup>. Debido a esta frecuencia de casos son consideradas enfermedades raras (ER) <sup>17-23</sup>.

Cuando hablamos de ER nos referimos a aquellas que afectan a pocos pacientes (baja prevalencia), que presentan gran dificultad en su diagnóstico, que no tienen ninguna manifestación clínica hasta que no aparecen los primeros síntomas, que

no tienen tratamiento efectivo ni se conocen medidas para prevenirlas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las define como de baja prevalencia ya que afectan de 650 a 1000 personas por cada millón de habitantes (1:1500 - 1:1000)<sup>24</sup>. Sin embargo, en países con leyes al respecto, cada país establece ese límite de una forma variable. Oficialmente se establece 7,5:10000 para EEUU<sup>17</sup>, 4:10000 para Japón<sup>18</sup>, 1:10000 para Australia<sup>19</sup> y 5:10000 para la Unión Europea<sup>20</sup>.

La OMS estima que existen actualmente unas 6000 ER o de baja prevalencia en el mundo y solo 1300 se están investigando. Generalmente son enfermedades graves, evolutivas y que suponen un riesgo de vida o de invalidez crónica<sup>24</sup>.

En Argentina, las ER han tomado visibilidad recientemente. Al igual que en países con leyes, debido a la motivación de grupos de pacientes, se han conformado asociaciones que les permiten aunar esfuerzos en la búsqueda de soluciones. Así en el año 2002 fue creado el Grupo de Enlace, Investigación y Soporte de ER (Geiser). El mencionado grupo, es la primera organización no gubernamental sin fines de lucro, dedicada a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con ER. Con un espíritu similar también existe la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (Fadepof) que se conforma de numerosas asociaciones de pacientes<sup>25,26</sup>. En el año 2009, se sancionó una ley sobre ER en la ciudad autónoma de Buenos Aires<sup>27</sup> y en el año 2011 se consiguió una ley nacional<sup>28</sup>. En ambos casos lo que se ha conseguido es que las ER sean incluidas en la cobertura de las Obras Sociales y el Programa Médico Obligatorio.

### 1.2.6- Tratamiento de las EM

Los **tratamientos** utilizados en las EM presentan todavía una serie de interrogantes y limitaciones. Actualmente no se encuentra ninguno específico establecido para estos trastornos, siendo en gran parte de apoyo a fin de modificar el proceso de la enfermedad. Estos pueden incluir el uso de agentes farmacológicos, nutricionales y/o la realización de ejercicios físicos. Puesto que no hay tratamiento curativo en la actualidad, los objetivos de este son aliviar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad<sup>2,10,29</sup>.

La farmacoterapia utiliza vitaminas y está orientada a reforzar la función de la cadena respiratoria (usando las moléculas endógenas apropiadas), disminuir la acumulación de metabolitos tóxicos y la producción de radicales libres. Las vitaminas y cofactores son compuestos necesarios para que las reacciones químicas produzcan la energía necesaria para un funcionamiento eficiente de las células. Las vitaminas son esenciales en las reacciones metabólicas en el cuerpo, como catalizadores enzimáticos o como coenzimas que transportan grupos químicos entre las enzimas, también en muchos de los complejos enzimáticos de la respiración mitocondrial, y otras pertenecen al grupo de antioxidantes, dado que actúan eliminando los radicales libres (en los casos de bloqueo en la cadena respiratoria donde se acumulan sustratos o metabolitos tóxicos) que intervienen como aceptores de electrones y previenen el envejecimiento mitocondrial. Todas las vitaminas necesarias son aportadas por una dieta normal en personas sanas y los cofactores específicos son sintetizados por su cuerpo. Dado que estos hechos no suceden así en aquellas personas que padecen trastornos mitocondriales, es por lo que el uso de suplementos de vitaminas y cofactores es ampliamente probado en ellos. Debido a la naturaleza variada de las EM algunas terapias pueden ser útiles en muchos, pero no en todos los pacientes. Estos compuestos adicionales pueden servir posiblemente, para mejorar la función de la enzima y dar como resultado una mayor eficiencia en la generación de energía o como antioxidantes, retardando la progresión de la enfermedad <sup>3,12,14</sup>. Las vitaminas se utilizan en general en megadosis y son la riboflavina o vitamina B2, ya que forma parte de la cadena respiratoria y de varias acil-CoA deshidrogenasas; la tiamina o vitamina B1, por actuar como cofactor del complejo piruvato deshidrogenasa; la biotina o vitamina B8, porque participa como cofactor de la piruvato carboxilasa; el ácido ascórbico o vitamina C y el  $\alpha$ -tocoferol o vitamina E, ya que actúan como antioxidantes; la L-carnitina o vitamina B11, que transporta ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria. Como nutrientes se encuentra la creatina por ser sustrato para la síntesis de fosfocreatina, reservorio de energía en tejido muscular y cerebral y la coenzima Q10 o ubiquinona, que participa en la cadena respiratoria, transportando electrones y eliminando radicales libres <sup>3,6,15,29</sup>. Sobre esta última, se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 2 <sup>30</sup>.

Estos tratamientos, presentan aspectos controvertidos y, hasta ahora, no existen estudios basados en evidencia científica que permitan comprobar su eficacia y seguridad. La naturaleza variada de estas patologías ocasiona que algunos beneficios sean poco previsible<sup>31</sup>.

La eficacia del tratamiento farmacoterapéutico varía de paciente a paciente, dependiendo del trastorno exacto y de la gravedad del mismo. Como regla general, las personas con problemas leves tienden a responder mejor al tratamiento que aquellos en los que son más graves. En algunas circunstancias, el tratamiento se puede adaptar específicamente para el paciente, y está comprobado que es eficaz, mientras que en otra circunstancia, es "empírico", lo que significa que tiene sentido, pero que el beneficio de la terapéutica no es evidente o comprobado para ser eficaz. En otros casos el tratamiento puede ser beneficioso evidenciándose de inmediato la mejoría en algún trastorno, o puede ser que tarde varios meses en notarse, o que nunca pueda ser observada la mejoría, aunque esté siendo eficaz para retrasar la enfermedad. Otros pacientes puede que no se beneficien con la terapia. El tratamiento debe ser adaptado por el médico para satisfacer las necesidades de cada paciente.

Más allá de la farmacoterapia para la EM, también hay tratamientos estándares para alguno de los síntomas, como son los anticonvulsivantes para la epilepsia, la terapia física para los problemas motrices, etc<sup>3,10,14,29</sup>.

En definitiva en estos pacientes con EM, se plantean una serie de medidas que están orientadas a no sobrecargar la cadena respiratoria mitocondrial sobre la base de una dieta, la administración de vitaminas y suplementos, y evitando situaciones que produzcan un alto gasto energético, y que puedan llevar a una acidosis láctica, tales como infecciones, fiebre, estrés, ejercicio extenuante, ayuno, deshidratación y la administración de algunos fármacos que pueden presentar cierto riesgo de toxicidad para la mitocondria. Como es el caso de algunos antiepilépticos, como el valproato sódico que inhibe la fosforilación oxidativa y afecta a la oxidación de los ácidos grasos, como así también los barbitúricos, las hidantoínas, y algunos antivirales, antibióticos y anestésicos. Evitar el ayuno, es quizás la parte más importante del tratamiento para la mayoría de las personas con trastornos metabólicos. El ayuno significa "no comer" durante

períodos prolongados de tiempo. Existen también terapias de mantenimiento encaminadas a evitar y corregir las descompensaciones metabólicas. Por otra parte, se deben controlar los diferentes órganos que pueden afectarse progresivamente <sup>31,33</sup>.

Una cuestión a destacar de la farmacoterapia específica para EM es que tanto los aspectos epidemiológicos como los propios de la patología, contribuyen a la falta de interés de la industria en la investigación y desarrollo (I+D) de fármacos apropiados. En algunos países, con leyes específicas para la falta de disponibilidad, medicamentos con estas características son llamados huérfanos (MH) <sup>\*17-20</sup>, cuyo abordaje es difícil y complejo. Para el caso de las EM, al igual que para otras ER, se destacan el desconocimiento de la patogenia, la dificultad de llegar al diagnóstico, los pocos centros especializados, la carencia de estudios epidemiológicos exhaustivos, la inexistencia de tratamientos específicos y la falta de disponibilidad de presentaciones comerciales adecuadas, entre otros <sup>33-35</sup>.

---

\* \*

Los MH están definidos legalmente en EEUU, Japón, Australia y la Unión Europea como aquellos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de ER (17-20).

## CAPITULO 2: PROBLEMA Y OBJETIVOS

### 2.1- PROBLEMA

En nuestro país no se encuentran datos publicados sobre el número de pacientes afectados con EM ni de los tratamientos empleados. Sin embargo, en estudios farmacoepidemiológicos locales, dirigidos por la Prof. Dra. Mazzieri del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC se detectaron medicamentos no disponibles (MND) para estas patologías, debido a la inexistencia en el mercado de presentaciones en la dosis o composición adecuada<sup>35</sup>. Además, desde el Servicio de Farmacia (SF) del Hospital Nacional de Clínicas (HNC) de la ciudad de Córdoba se observó la dispensación de medicamentos elaborados como magistrales para pacientes con EM.

El HNC es un centro asistencial de 3er nivel, cuyo SF cuenta con un área adecuada para la elaboración de Formulaciones Farmacéuticas (FF) contemplando buenas prácticas de elaboración o GMP, elaborando más de 70 productos catalogados como MND y/o huérfanos, de suma importancia para brindar asistencia a los pacientes que los necesitan. En este sentido, el SF del HNC desarrolla los medicamentos para resolver el problema de salud de un paciente en particular.

Es frecuente que muchas decisiones de Salud Pública se tomen a partir de datos generales y que globalizan los problemas. Este proceso permite planificaciones sencillas y, aparentemente homogéneas, solo a corto plazo, ya que no tienen en cuenta las condiciones locales que influyen de manera determinante en cualquier problema sanitario a abordar.

Dentro del escenario descrito, es que se consideró importante llevar a cabo una investigación de campo local.

Además, con el fin de identificar MND para EM, este estudio incluyó un análisis de la disponibilidad de los fármacos prescritos en Argentina y en otros países de referencia, tal como Brasil, Bolivia, Chile, EEUU, Italia, Perú y en la Unión Europea.

## **2.2- OBJETIVOS**

### **2.2.1- Objetivo general**

- Realizar un estudio farmacoepidemiológico descriptivo de los tratamientos utilizados en EM, en los pacientes atendidos en el SF del HNC de la ciudad de Córdoba.

### **2.2.2- Objetivos específicos**

- Poner en evidencia la cantidad de pacientes con EM bajo tratamiento farmacológico, que se atienden en la ciudad de Córdoba y que retiran medicamentos en el SF del HNC.
- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con EM y los tratamientos que reciben.
- Identificar MND para EM en Argentina y países de referencia.

## CAPITULO 3: METODOLOGÍA

### 3.1- LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DE LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

La realización de este proyecto supone contar con un método adecuado, proporcionado por la farmacoepidemiología, ciencia que estudia el uso y el impacto de los medicamentos en las poblaciones, y que resulta de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología. La primera estudia los efectos de los medicamentos en los humanos y la segunda presta el método<sup>37-42</sup>.

Para estudiar el uso de los medicamentos en la población la farmacoepidemiología propone herramientas útiles como son los estudios de utilización de medicamentos (EUM). La OMS los definió como aquellos que tienen como objetivo de análisis: "la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". En general, se desarrollan con la finalidad de obtener información sobre la práctica terapéutica habitual y mejorar la atención sanitaria de la población a través del uso racional de los medicamentos. Los EUM pueden aportar información sobre cualquiera de los eslabones de la cadena terapéutica del fármaco, desde la autorización y el registro hasta su uso por el paciente, involucrando las diferentes etapas del suministro<sup>38-43</sup>.

Los EUM son estudios observacionales ya que proporcionan una descripción sobre cómo se están utilizando los medicamentos, en un contexto y en un momento dado. Los Servicios de Farmacia institucionales (de centros asistenciales públicos o privados, como: hospitales, clínicas, dispensarios, etc.) son un punto estratégico para la realización de EUM, ya que trabajan integrados al equipo de salud y a los otros servicios clínicos de la institución, y cuentan con profesionales farmacéuticos en funciones asistenciales<sup>38-43</sup>.

### 3.2- TIPO DE ESTUDIO

Los tipos de estudios en farmacoepidemiología tienen diferentes clasificaciones, una de ellas es según la clase de medios utilizados para obtener los datos: documental, de campo o experimental<sup>38,41</sup>.

- Investigación documental: es la que obtiene información a través de fuentes de carácter documental, o sea en documentos de cualquier especie.
- Investigación de campo: se apoya en informaciones que provienen de entrevistas, cuestionarios, encuestas y observaciones, y se realiza en el propio sitio donde se encuentra el objeto de estudio.
- Investigación experimental: es la que se encuentra dirigida a modificar la realidad con el propósito de crear el fenómeno mismo que se indaga, y así poder observarlo, su información la obtiene de la actividad intencional realizada por el investigador.

Por otro lado, cuando no se realizan intervenciones sobre el factor estudiado, estamos ante los estudios observacionales, que pueden clasificarse en<sup>38,41</sup>:

- Descriptivos o exploratorios, sirven para formular las primeras hipótesis.
- Analíticos o explicativos, para confirmar hipótesis planteadas.

En cualquiera de los dos casos, si no existe secuencia temporal, o sea la identificación del suceso y de los factores se realiza en el mismo momento, los estudios se denominan transversales o de prevalencia. Para el caso en que si

existe secuencia temporal, se los llama longitudinales. Estos a su vez pueden ser prospectivos, cuando se parte de la identificación de existencia o no de una causa posible y se investiga la posterior aparición de un efecto, nos encontramos ante estudios de cohortes, estudios de utilización de medicamentos, farmacovigilancia, etc., o retrospectivos cuando, por el contrario, partimos de la identificación del efecto y se investiga retrospectivamente la exposición a determinados posibles factores de riesgo, nos encontramos ante estudios caso-control, estudios de utilización de medicamentos, farmacovigilancia, etc <sup>38,41</sup>.

Teniendo en cuenta lo arriba explicado, para cumplir con los objetivos propuestos en nuestro estudio, se diseñó un estudio de campo, observacional descriptivo retrospectivo. Participaron en la investigación profesionales del SF del HNC en forma integrada con médicos del mismo hospital, del Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba (CEMECO) del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (HN) y de consultorios privados (CP).

### **3.3- FUENTES DE DATOS Y PERÍODO DE ESTUDIO**

Las fuentes de datos utilizadas fueron de diferente procedencia siendo el punto de partida las recetas recibidas en el SF del HNC. De allí se obtuvo un listado de 25 pacientes con diagnóstico presuntivo de EM y que retiraron medicamentos magistrales entre abril del 2010 y diciembre del 2011, como así también los datos correspondientes a los médicos tratantes. Una vez seleccionada la población de estudio, se pudo conocer qué pacientes eran atendidos en la ciudad de Córdoba y contactar a los profesionales involucrados para entrevistarlos a fin de acceder a la información contenida en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de EM.

### **3.4- POBLACIÓN Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Para los estudios farmacoepidemiológicos, la población o universo puede estar representado por pacientes, profesionales, hospitales o centros sanitarios y medicamentos, y puede ser finita o infinita, según se estudie toda la población o

una parte representativa de la misma muestra, mediante la realización de un muestreo.

Para nuestro trabajo de campo, la población de estudio se definió usando un muestro por conveniencia, en el cual se seleccionaron directa e intencionadamente los individuos de la población por tener fácil acceso a ellos<sup>44,45</sup>.

Los criterios de inclusión del estudio contemplaron a pacientes con diagnóstico definitivo de EM y que fueran atendidos en la ciudad de Córdoba. Por lo tanto, cuando se aplicaron estos criterios a los 25 pacientes que retiraron medicamentos del SF del HNC, el no cumplimiento del primer requisito excluyó a 2 pacientes y del segundo a 6, lo que permitió seguir trabajando con una muestra final de 17 individuos.

### **3.5- REGISTRO O TOMA DE DATOS**

Para recoger y sistematizar la información de los pacientes y sus tratamientos, se diseñó una planilla, la cual contempló los resguardos éticos de confidencialidad de datos. La mencionada planilla (Figura 2) permitió el registro de las siguientes variables a estudiar:

- Datos demográficos del paciente como el sexo (femenino y masculino), la edad (0-3 años; 4-11 años; 12-25 años; 26-40 años; 41-60 años) y la procedencia (Córdoba capital, interior de Córdoba, interior del país)
- Diagnóstico principal, patologías concomitantes, antecedentes patológicos familiares (trastornos neurológicos y motrices), pruebas diagnósticas realizadas, fechas de primera consulta y de diagnóstico final.
- Tratamientos farmacológicos prescritos, detallando nombre genérico del ingrediente farmacéutico activo (IFA), dosis, frecuencia, vía de administración e indicaciones.
- Profesional prescriptor o tratante y lugar de trabajo.

- Observaciones que fueron consideradas de importancia.

ID	DIAGNOSTICO	MÉDICO	E1	E2	T1	PROCESO	TRATAMIENTO	B	AM	C	SINTOMAS	ANTECEDENTES

E1= edad al comienzo de los síntomas. E2= edad al confirmar el diagnóstico. T1= tiempo entre comienzo de los síntomas y el diagnóstico. AM= alteración en las mitocondrias. C= convulsiones. B= biopsia de músculo.

**Figura 2: Modelo de Planilla de Registro de Datos**

### 3.6-ANÁLISIS DE LA DISPONIBILIDAD LOCAL E INTERNACIONAL

La confirmación de la disponibilidad de los medicamentos prescritos, se llevó a cabo en varias etapas. En la primera, se clasificaron los grupos terapéuticos de cada fármaco o IFA según el código Anatómico-Terapéutico-Químico, propuesto por la OMS (ATC por sus siglas en inglés) <sup>46</sup>. En la segunda, se determinó la disponibilidad de los medicamentos prescritos en Argentina. Para lo cual, en primer lugar se investigó si estaban registrados y autorizados en nuestro país, mediante la consulta a la base de datos en línea de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) <sup>47</sup> (figuras 3 y 4).

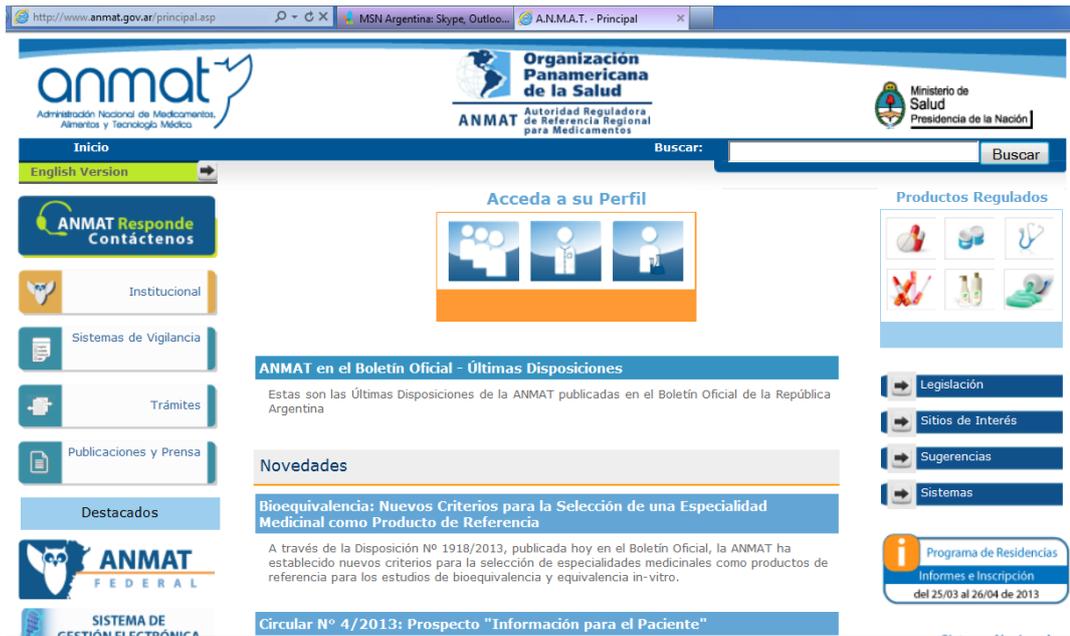


Figura 3: Pantalla web de la Página Principal de ANMAT

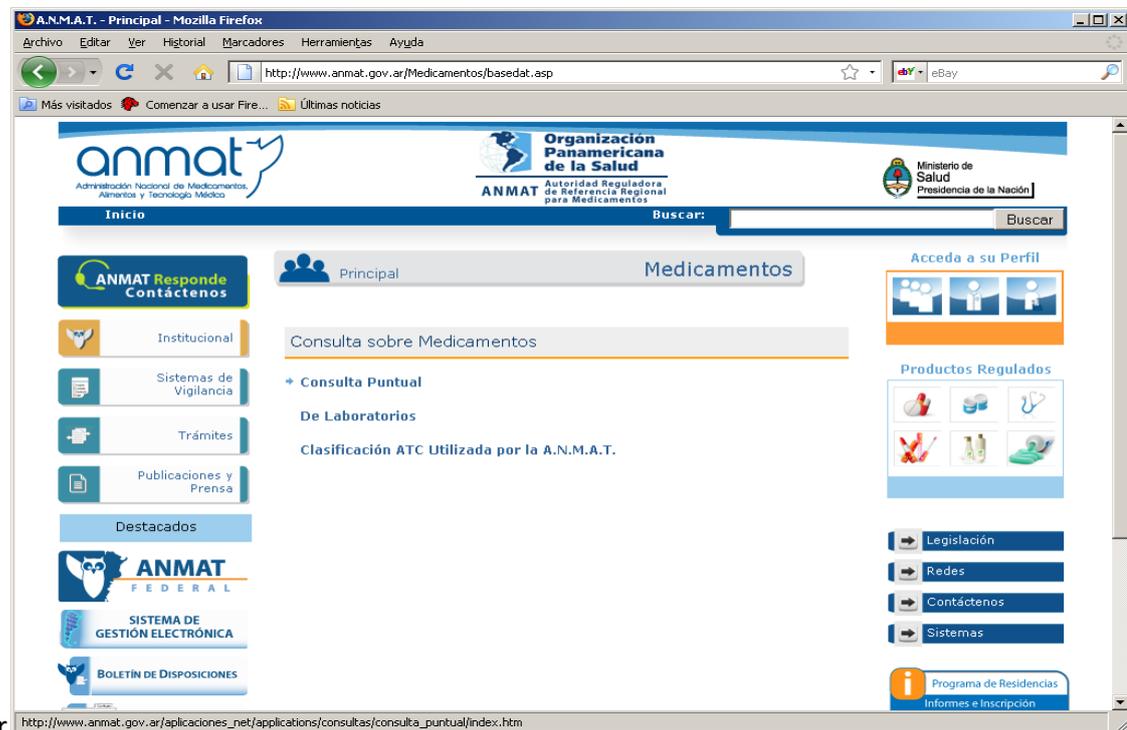
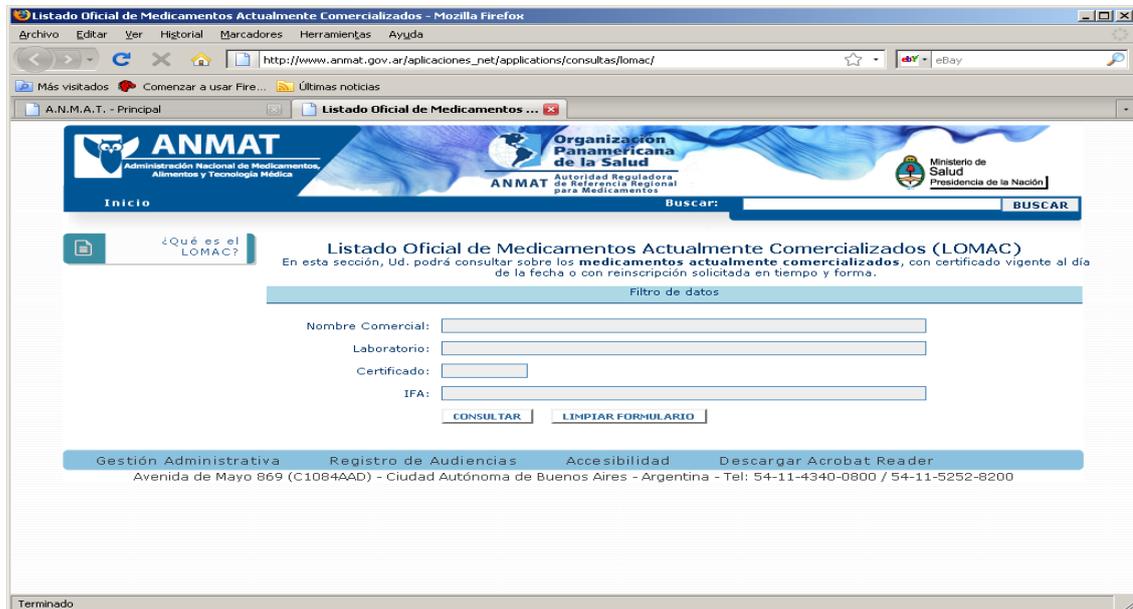


Figura 4: Pantalla web para la consulta sobre medicamentos autorizados por ANMAT

Luego, para saber si se estaban comercializando efectivamente, se consultó por un lado, la lista de medicamentos oficialmente comercializados (LOMAC) <sup>48</sup>

disponible en la página web de ANMAT (Figura 5) y, por otro lado, se contactó en forma directa (teléfono o e-mail) a los laboratorios autorizados.



**Figura 5: Pantalla web de consulta del LOMAC**

En la tercera etapa, se seleccionaron aquellos medicamentos con problemas de disponibilidad en Argentina y se comparó con su situación a nivel internacional. Con este fin se examinaron sus registros de autorización en las agencias reguladoras de Brasil<sup>49</sup>, Bolivia<sup>50</sup>, Chile<sup>51</sup>, Estados Unidos<sup>52</sup>, Italia<sup>53</sup>, Perú<sup>54</sup> y la Unión Europea<sup>55</sup>.

### 3.7-PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La información finalmente obtenida se ingresó en una base de datos y se calcularon los indicadores descriptivos básicos de cada variable (distribución de frecuencias). En ambos casos se utilizó el Microsoft Office Excel 2007.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El resultado de los casos analizados es de relevancia para un diagnóstico que deja evidencia documentada y sistematizada de los datos demográficos, clínicos y farmacoterapéuticos de los pacientes con EM en Córdoba. Si bien este estudio ha registrado una muestra acotada a un SF hospitalario, según datos aportados por el CEMECO, institución que nuclea a la mayoría de los casos con EM, el 70% de los pacientes que atienden acuden al SF del HNC para obtener la medicación prescrita. Por lo tanto, los resultados obtenidos dan una idea preliminar de la prevalencia de la enfermedad en el ámbito citado y de las posibilidades de disponer de la farmacoterapia sugerida. En el SF del HNC, durante el 2011, se dispensaron medicamentos magistrales para 2170 pacientes ambulatorios<sup>54</sup>, pero solo 17 (0,8%) tenían diagnóstico confirmado de EM, lo que reflejaría una baja prevalencia. Aunque pueda parecer prematura la comparación, es de hacer notar que esta característica epidemiológica es común a otros registros publicados en la literatura internacional<sup>34,57,59</sup>.

Entre los 17 pacientes incluidos en el estudio, se encontraron 10 mujeres (59%) y 7 varones (41%). La edad media, a diciembre de 2011, fue de 30 años con un amplio rango etario entre 4 y 60 años (Tabla 2).

Tabla 2: Distribución de pacientes con diagnóstico de EM por edad

Rango de edades (años*)	N° de pacientes (%)
0 y 3	0 (0)
4 y 11	5 (29)
12 y 25	2 (12)
26 y 40	7 (41)
41 y 60	3 (18)

\*Edad a diciembre de 2011. EM: enfermedad mitocondrial

Su distribución, según su lugar de origen, mostró que 14 (82%) provenían de la provincia de Córdoba: distribuidos en partes iguales tanto para capital e interior (Cruz del Eje, San Pedro Norte, La Falda, Villa Allende, Villa Dolores, Santa Rosa de Calamuchita, Potrero de Garay). Los 3 pacientes restantes (18%) eran oriundos del interior del país (San Luis, Misiones y La Rioja). Esta migración puede explicarse por la falta de especialistas en estas enfermedades de baja prevalencia, en algunos lugares. La mencionada situación obliga a los afectados a trasladarse o deambular en busca de profesionales calificados, situación frecuentemente comentada en literatura específica <sup>4,16,34,57,59</sup>.

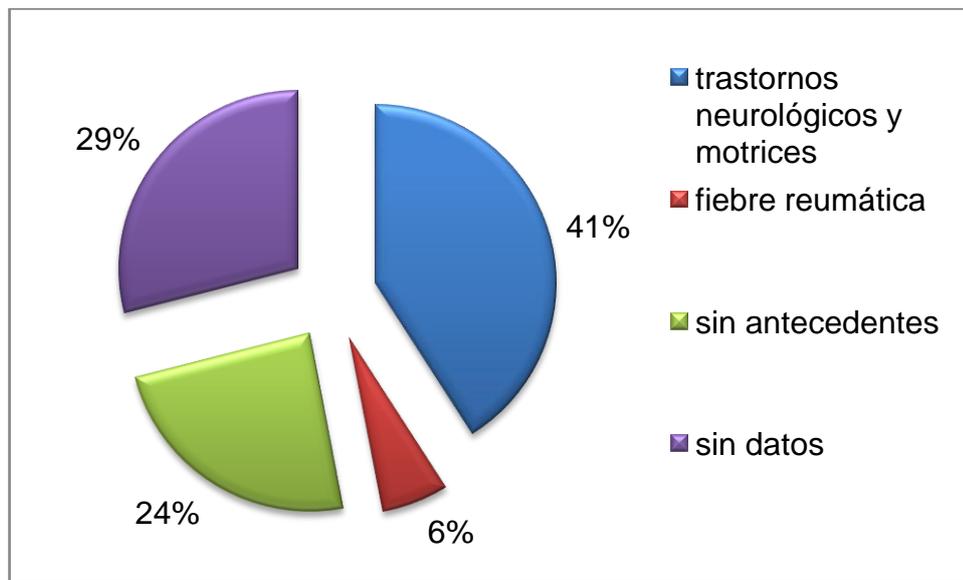
En referencia a la información disponible sobre antecedentes familiares relacionados a EM (Gráfico 1), las HC mostraron que en 4 casos (24%) no había ninguna patología relacionada, en 5 (29%) faltaban datos, en 1 (6%) se encontró historial de fiebre reumática y en 7 (41%) los antecedentes eran referidos a trastornos neurológicos y motrices, entre los cuales se encontraron:

-Caso 1: hermano que sufrió convulsiones febriles y hermana que sufre hipoacusia unilateral.

-Caso 2: tío paterno con ataxia y disartria a los 28 años, prima paterna de 4 años autista, tío materno con retraso mental y tres hermanos sanos.

-Caso 3: hermano fallecido a los 9 meses por metabolopatía, síndrome de Reye, hermana fallecida a los 4 años con tumor de Wilms, y hermano de 6 años que sufrió convulsiones febriles.

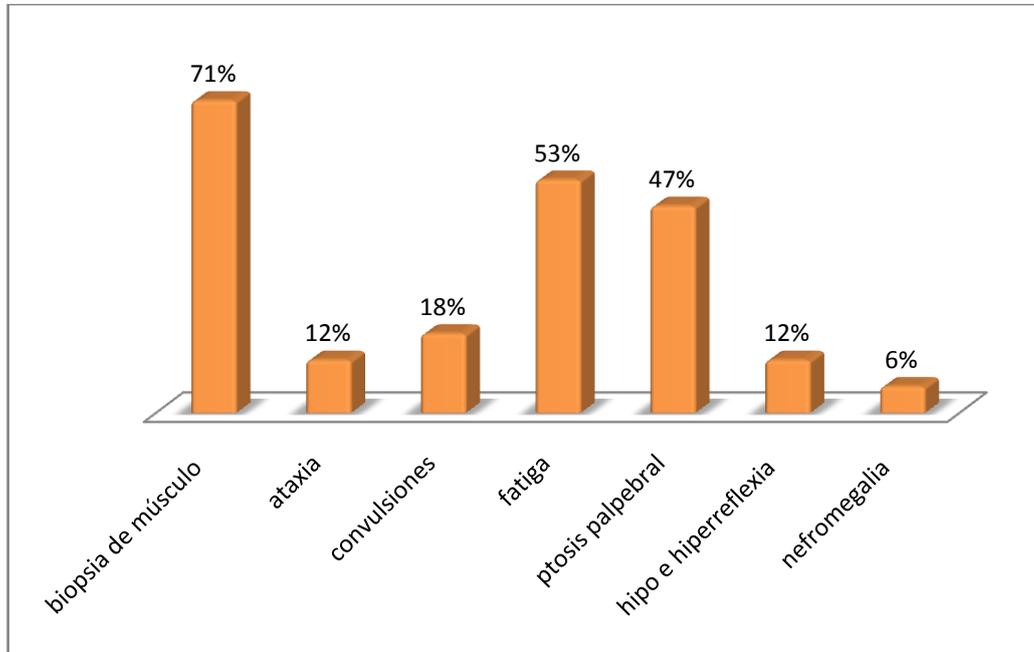
-Casos 4, 5, 6 y 7: hermanos, tíos, primos con ptosis palpebral.



**Gráfico 1: Antecedentes patológicos familiares**

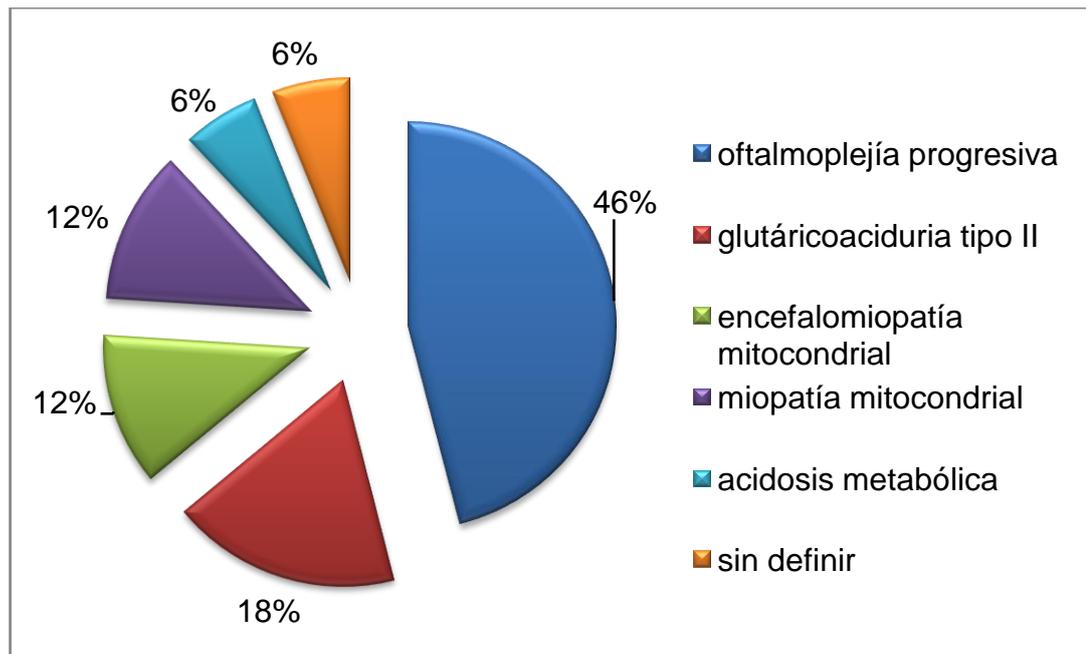
Entre los signos y síntomas evaluados que contribuyeron al diagnóstico, se registraron ataxia (n=2, 12%), convulsiones (n=3, 18%), fatiga (n=9, 53%), ptosis palpebral (n=8, 47%), hipo e hiperreflexia (n=2, 12%), hipotonía global (n=5, 29%) y nefromegalia (n=1, 6%) (Gráfico 2). Las situaciones mencionadas están descriptas como parte de las consideraciones para la sospecha de EM <sup>15,58</sup>. Confirmando que entre las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran una o varias de las siguientes: desórdenes motores, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, demencia, intolerancia al ejercicio, miopatía, ptosis, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ceguera, sordera, cardiomiopatía, disfunciones hepáticas y pancreáticas, diabetes, defectos de crecimiento, anemia sideroblástica, pseudo obstrucción intestinal, nefropatías,

acidosis metabólica y otras más secundarias. El sistema nervioso es el afectado con mayor frecuencia (en aproximadamente el 45% de los niños) <sup>11,16,32</sup>.



**Gráfico 2: Fundamentos Diagnósticos**

La revisión de los diagnósticos específicos de EM mostró 5 tipos de estas patologías, a saber: encefalomiopatía mitocondrial (n=2; 12%), miopatía mitocondrial (n=2; 12%), glutáricoaciduria tipo II (n=3; 18%), acidosis metabólica (n=1; 6%) y oftalmoplejía progresiva (n=8; 47%). En 1 paciente (6%) el tipo de EM no estaba definido aún (Gráfico 3).



**Gráfico 3: Diagnósticos específicos**

Respecto a los diagnósticos específicos encontrados en este trabajo, se destaca como aspecto común a otros, la dificultad para clasificarlos y para confirmarlos. Para confirmar los diagnósticos descriptos se identificó, en las HC, la realización de diferentes pruebas de laboratorio y de anatomía patológica, que sirvieron para evidenciar determinantes específicos de las EM. Entre estos últimos se destaca la biopsia de músculo esquelético teñida con tricromo de Gomori, que como se expresó más arriba, es la piedra angular para el diagnóstico de patología mitocondrial, donde se evidencia con mucha frecuencia la presencia de FRR (acumulación de mitocondrias anormales en tamaño y número). Este hallazgo patognomónico en nuestro estudio se le practicó a 12 (71%) pacientes, de los cuales 7 (58%) presentaron FRR y 10 (59%) alteración en las mitocondrias (Gráfico 2).

Las características específicas de EM son difíciles de clasificar, ya que pueden presentar una amplia variedad de síntomas y signos que, hasta ahora, no se han podido correlacionar a fenotipos clínicos puros o preconcebidos. Un gran número de autores en la bibliografía consultada describe que una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos, un mismo fenotipo clínico puede obedecer a anomalías bioquímicas o moleculares

diferentes, la severidad de la afectación clínica no se correlaciona con la intensidad del déficit bioquímico y por último un órgano afectado bioquímicamente puede que se mantenga clínicamente silente en un determinado momento hasta que manifieste su disfunción al evolucionar el proceso<sup>4,6,11,13,16,60</sup>.

A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad, en muchos casos no se llega al diagnóstico específico debido a que la mayoría de los hospitales no cuenta con un laboratorio especializado para enfermedades metabólicas y, por lo tanto, se realizan solamente las pruebas más básicas. Sin embargo, es posible el envío de las muestras a otro laboratorio, ya sea dentro o fuera del país.

Otro dato encontrado en el estudio que refuerza el problema de la dificultad en realizar los diagnósticos, es el tiempo transcurrido hasta su confirmación final. Si bien el 53% de los pacientes (n=9) comenzó con los síntomas antes de los 12 años, el diagnóstico definitivo pudo ser verificado posteriormente entre los 13 y 25 años en la mayoría de los casos (Tabla 3).

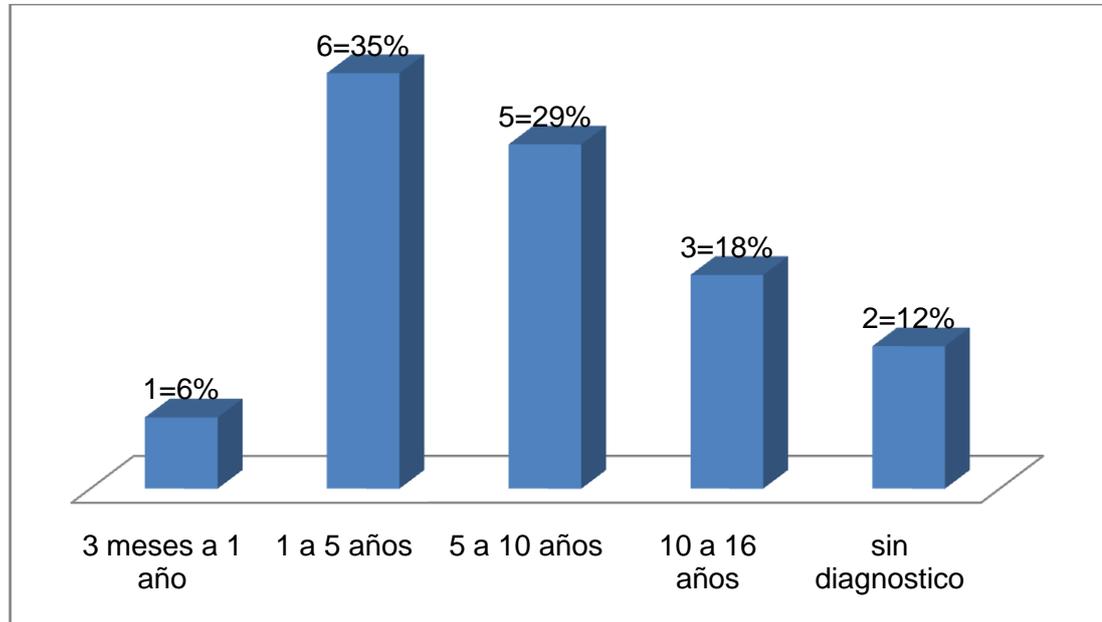
Tabla 3: Edades de comienzo de síntomas y de confirmación del diagnóstico de EM

Rango de edades (años)	N° de pacientes (%) con síntomas *	N° de pacientes (%) con diagnóstico confirmado
0 a 1	6 (35)	1 (6)
2 a 12	3 (18)	4 (24)
13 a 25	5 (29)	2 (12)
26 a 40	2 (12)	5 (29)
41 a 60	1 (6)	3 (18)

\*Edad en la que comenzaron los síntomas. EM: enfermedad mitocondrial

A pesar de contar inicialmente con datos orientativos, para la mayoría de los pacientes (n=12, 71%) se observó que el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico

definitivo fue prolongado. Por ejemplo, de 6 pacientes que comenzaron con los síntomas antes del año, sólo uno fue diagnosticado en ese año (Gráfico 4).



**Gráfico 4: Tiempo entre el 1º síntoma y el diagnóstico definitivo.**

Este hecho que cobra aún más relevancia si tenemos presente que la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial es responsable de una gran variedad de enfermedades tempranas, por lo que una detección precoz contribuiría a evitar o disminuir complicaciones posteriores<sup>32,60</sup>.

Cuando se analizaron los tratamientos farmacológicos instaurados a los pacientes con EM confirmada, se encontró a la riboflavina, la L-carnitina, la coenzima Q10, la tiamina, la biotina, la vitamina C, el ácido fólico y a otros complejos vitamínicos. En la Tabla 5 se detallan cada uno de ellos, y las pautas de tratamiento.

Tabla 5: IFA prescritos pautas y cantidad de pacientes involucrados

IFA prescripto (ATC) <sup>44</sup>	Pautas de tratamiento dosis/ frecuencia/ vía	N° de pacientes (%)
Riboflavina (A11HA04)	50mg/6,8,12hs/oral	12 (71)
CoenzimaQ10 (C01EB09)	100mg/8hs/oral 300mg/24 hs/oral	11 (64)
Tiamina (A11DA01)	100mg/8hs/oral 300mg/24hs/oral	10 (59)
Carnitina (A16AA01)	50mg- 1g/6,8,12,24hs/oral	4 (24)
Ácido Fólico (B03BB01)	1mg/24hs/oral	1 (6)
Multivitamínicos	Según caso	10 (59)
Otros(comorbilidad)#	Según caso	10 (59)
# Acetil cisteína, amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona, enalapril, fenobarbital, gentamicina, lorazepam, metilfenidato, sulfato de hierro. IFA: ingrediente farmacéutico activo		

A excepción de creatina y ácido lipoico, los fármacos prescritos por los médicos del HN y de CP y los dispensados en el SF del HNC como sus pautas de tratamiento fueron coincidentes con lo descrito en literatura <sup>14,15</sup>.

Algunos autores plantean que, aunque en ciertos casos no haya evidencias suficientes, estos fármacos son necesarios en EM porque podrían encontrarse disminuidos<sup>3,15</sup>. El principal propósito de instaurar este tipo de tratamiento reside

en disminuir los síntomas para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En contraste con el espectacular progreso en la comprensión de las bases bioquímicas y moleculares de las EM, lamentablemente todavía existen limitaciones en las posibilidades para tratarlas <sup>3,15,31</sup>.

Por otra parte, y si bien no fue un propósito de este trabajo, cabe destacar que de lo registrado en las HC y de lo dialogado con los médicos responsables se pueden resaltar algunos aspectos referidos a la evolución de los pacientes en relación al tratamiento farmacológico instaurado. En el caso de los niños, se describen mejorías a nivel de maduración psicomotriz (comienzan a sentarse, sostener la cabeza, caminar, hablar). En el caso de los adultos, la mejoría se veía reflejada en un mayor movimiento de las piernas, una menor fatiga y la consecuente posibilidad de realizar ejercicios. Sin embargo, tanto niños como adultos se encuentran polimedicados, por lo que no sería posible atribuir la mejoría a un fármaco en particular.

Además de los medicamentos específicos para EM, se identificaron otros empleados como tratamientos estándares para alguno de los síntomas, y/o para patologías concomitantes, como el sulfato de hierro, para casos de anemia; enalapril para pacientes que presentaron hipertensión; metilfenidato para trastornos por déficit de atención con hiperactividad; acetil cisteína para niños con afecciones respiratorias productivas; lorazepam para pacientes que sufrían de insomnio o ansiedad; fenobarbital ó ácido valproico para casos que presentaron convulsiones y/o hiperexcitación y antibióticos como amoxicilina, ampicilina, gentamicina y ceftriaxona para tratar diferentes patologías infecciosas respiratorias generalmente.

En el Anexo 2 se encuentra toda la información demográfica, clínica y terapéutica recolectada de los pacientes estudiados.

Para conocer la disponibilidad en Argentina de la farmacoterapia específica de EM se consultó la disponibilidad en ANMAT (medicamentos registrados y medicamentos actualmente comercializados) <sup>47,48</sup>. De este análisis se encontró lo siguiente para cada medicamento:

Riboflavina: existían 180 productos autorizados, en los que estaba combinada con enzimas, con minerales u otras vitaminas. Las concentraciones variaban entre 0,40mg y 32mg. Las formas farmacéuticas eran inyectables, comprimidos, grageas, cápsulas, polvos granulados y soluciones.

Tiamina: había 314 productos autorizados, combinada ya sea con antiinflamatorios, corticoides, otras vitaminas y minerales. Las formas farmacéuticas eran comprimidos, soluciones, cápsulas, grageas e inyectables. Las concentraciones de tiamina en estos productos fueron entre 0,18mg y 250mg. En dos presentaciones que estaban canceladas se encontraba como medicamento monodroga a concentraciones de 100mg y 250mg. en comprimidos, y una no cancelada en inyectable de 100mg. En 4 presentaciones se encontraba como sulbutiamina en grageas de 20mg. y 200mg. En una presentación en forma de granulado, con cancelación en trámite y sin vigencia, se encontraban ambas; riboflavina 100mg. y tiamina 500mg.

Coenzima Q10: se encontraron 33 presentaciones autorizadas del IFA. En 2 presentaciones como medicamento monodroga en concentraciones de 30 y 50 mg que fueron canceladas en el 2004 y en una inyectable IM de 0,012mg. aún vigente. En los demás productos estaba en comprimidos, cápsulas y polvo granulado, en concentraciones entre 10mg y 100 mg, vigentes solo 16.

Ácido Fólico: había 270 productos autorizados como medicamento monodroga o en combinación con otros IFA. Las formas farmacéuticas identificadas fueron en comprimidos, cápsulas, grageas, soluciones e inyectables. Las concentraciones variaban entre 0,02mg y 15mg.

Carnitina: existían 71 productos registrados como medicamento monodroga o combinada con otros IFA. Las presentaciones disponibles eran soluciones, comprimidos e inyectables. Las concentraciones eran entre 1,43mg. y 1g.

En la tabla 6 se resume el análisis de disponibilidad realizado para Argentina.

Tabla 6: Disponibilidad Nacional según ANMAT<sup>47</sup> y LOMAC<sup>48</sup>

IFA	N° de Productos registrados	Composición del medicamento	Concentración (mg)	Forma Farmacéutica	N° de Productos <sup>@</sup>
Riboflavina*	180	Combinada con enzimas, minerales y/o vitaminas.	0,07849 - 0,409 - 1- 2 - 2,5 -2,75 - 3- 5- 15 - 32	Inyectables, comprimidos, grageas, cápsulas, polvos granulados, soluciones	31
	0	Monodroga	-	-	0
Tiamina*	313#	Combinada con antiinflamatorios, corticoides, vitaminas, y/o minerales.	0,178–0,523–2,5-5-15-25-30-40-50-97 -100 -170-250- 500.	Comprimidos, soluciones, grageas, inyectables	4
	1	Monodroga.	100	Inyectable.	1
Coenzima Q10*	32	Combinada.	10–15–30-60-100	Comprimidos, cápsulas, polvo granulado	1
	1	Monodroga.	0,012	Inyectable	0
Acido Fólico	190	Combinado	0,02226- 0,1-0,2-0,7-1-2-2,5-5-7,5-10- 15	Comprimidos cápsulas, grageas, soluciones, inyectables	48
	80	Monodroga	0,8-1-4-5-10-1000	Comprimidos, cápsulas, grageas, soluciones, inyectables.	41
Carnitina	23	Combinado	1,43 -100-500-1000.	Comprimidos, soluciones, inyectables	0
	48	Monodroga	1-500-1000	Comprimidos, soluciones, inyectables	3

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica; LOMAC: Listado oficial de medicamentos actualmente comercializado.

<sup>@</sup> Vigentes a diciembre de 2011

\* Problemas de disponibilidad

# En 4 presentaciones se encuentra como sulbutiamina de 20 y 200 mg (vigente sólo la de 200mg)

De este análisis, y en comparación con las dosis y formas farmacéuticas prescritas para los pacientes (ver tabla 5) se desprende que los MND en Argentina son: riboflavina 50mg, tiamina 100mg y 300mg y coenzima Q10 100mg y 300mg. En los casos mencionados, la causa de la no disponibilidad se relaciona con la falta de registro como medicamento que contenga solo un IFA, el que nos interesa (medicamento monodroga) y/o en las dosis necesarias para los pacientes con EM <sup>47,48</sup>.

La necesidad de los MND identificados quedó reflejada en la cantidad de pacientes que los necesitaron, ya que el 71% (n=12) tenía indicada riboflavina, el 64% (n=11) coenzima Q10 y el 59% (n=10) tiamina (ver tabla 5). En el Departamento de Elaboración de Formulaciones Farmacéuticas del SF del HNC, la riboflavina, la coenzima Q10, y la tiamina son elaborados como medicamentos magistrales en forma de cápsulas, en las concentraciones requeridas por los médicos para el tratamiento. De este modo, los pacientes con EM, pudieron disponer de la medicación adecuada.

Si bien tenemos presente que en la actualidad, la elaboración de medicamentos está en manos de los grandes laboratorios farmacéuticos; que la terapéutica con medicamentos es una práctica muy difundida, usada y aceptada por los profesionales y por la población en general, y que existen numerosos y grandes avances científicos en cuanto al desarrollo de nuevas fórmulas, aún hoy se observan enfermedades o patologías para las cuales no existe un tratamiento farmacológico adecuado disponible, ya sea por no encontrarse la dosis necesaria o por no comercializarse el medicamento en el mercado, por tratarse como ya se mencionó de una ER <sup>61,62</sup>.

Existen numerosas situaciones, en las que se justifica que el farmacéutico hospitalario asuma la elaboración de formulaciones magistrales como una solución alternativa a la problemática planteada, siempre que se cumplan las buenas prácticas de elaboración y se fundamente en criterios farmacéuticos y terapéuticos basados en evidencia científica <sup>64,65</sup>. Cabe recordar que las formulaciones magistrales son las que se elaboran para un paciente individualizado por el farmacéutico en el laboratorio de su farmacia, según prescripción facultativa.

En este contexto, cobra mayor relevancia la Ley Nacional 26.688 de Salud Pública<sup>62</sup>, que declara de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médicos. Dicha ley en el artículo 6º inciso e), tiene entre sus objetivos el de promover la investigación, desarrollo y producción de medicamentos huérfanos; y en el artículo 10º, contempla la elaboración en farmacias hospitalarias bajo el control de las respectivas jurisdicciones.

El análisis a nivel internacional se realizó para los tres MND identificados en el estudio en países con diferentes reglamentaciones y políticas sanitarias. A continuación se describe lo encontrado en cada uno de ellos.

En Brasil<sup>49</sup>, se encontraron 290 productos conteniendo riboflavina como parte de complejos vitamínicos en cápsulas, comprimidos y soluciones orales. Respecto a tiamina, se identificaron 53 medicamentos conteniéndola como multicomponente en comprimidos, capsulas o inyectables. Sobre coenzima Q10, no se encontró información. Las dosis de los IFA no estaban especificadas en la página web consultada.

En Bolivia<sup>50</sup>, no había nada registrado con riboflavina y coenzima Q. Tiamina se encontró como medicamento monodroga en inyectable de 100 mg. y en comprimidos de 300 mg.

En Chile<sup>51</sup>, riboflavina estaba registrada en 5 productos, en uno como medicamento monodroga en comprimidos de 10 mg, en tres complejos conjuntamente con tiamina en comprimidos, y en uno con otros IFA, en forma de cápsulas, comprimidos y jarabe. Para coenzima Q10 se encontraron 9 presentaciones, 6 en crema y 3 en cápsulas blandas de 30 mg. En cuanto a tiamina se encontró en 7 productos, 2 complejos, y en 5 como medicamento monodroga en comprimidos de 10 mg. e inyectable de 30 mg.

En Estados Unidos<sup>52</sup>, estaban registrados 14 complejos vitamínicos que contenían riboflavina, tiamina y otros IFA, cuya presentación era en inyectables y las concentraciones oscilaban entre 1mg y 3,6 mg. Para tiamina existían dos

medicamentos en los que se la encontraba como medicamento monodroga, inyectable y en concentración de 100 o 200 mg/ml.

En Italia<sup>53</sup>, se encontraron 5 complejos con riboflavina, en comprimidos efervescente, inyectable IM o en ungüento oftálmico, sin datos de las concentraciones. Para coenzima Q10 se encontraron 6 presentaciones como medicamento monodroga, en concentración de 50 mg en cápsulas y en polvo para uso oral. Para tiamina se encontraron 10 presentaciones, de las cuales en 4 estaba como medicamento monodroga, 3 en inyectable y 1 en comprimidos de 300mg, de los 6 restantes, en 2 estaba combinada con riboflavina además de otros IFA; las presentaciones eran comprimidos, cápsulas, inyectables y polvos para uso oral, no se encontraron concentraciones.

En Perú<sup>54</sup>, estaban registrados 289 complejos conteniendo riboflavina. En cuanto a coenzima Q10 se encontraron 12 productos, 5 como medicamento monodroga en cápsulas de concentración 10mg, 30mg y 100mg, y el resto como polivitamínico en forma de cápsulas, comprimidos y polvo oral. Para tiamina existían 321 productos; tres como monodroga: un inyectable de 200mg, y los otros dos en tabletas de 100mg. y 300mg y en los otros 318 en complejos como jarabes, comprimidos, inyectables, e incluso en emulsión.

En la Unión Europea<sup>55</sup>, no se encontraron registros ni para riboflavina ni para coenzima Q10, ni para tiamina.

En las Tablas 7 a 9 se resume la información descripta más arriba para riboflavina, coenzima Q 10 y tiamina respectivamente.

Tabla 7: Disponibilidad internacional de riboflavina

<b>RIBOFLAVINA</b>				
<b>PAIS (Agencia reguladora)</b>	<b>N° de Productos registrados</b>	<b>Composición del Medicamento</b>	<b>Concentración (mg)</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>
<b>Brasil (ANVISA)</b>	290	Asociación	s/d	Cápsulas, comprimidos, solución oral
<b>Bolivia (UNIMED)</b>	0	-	-	-
<b>Chile (ISP)</b>	5	Monodroga.	10	Comprimidos
	3	Asociación	s/d	
	1	Asociación	s/d	
<b>EEUU (FDA)</b>	14	Asociación	1,4	Inyectable.
<b>Italia (AIFA)</b>	5	Asociación	s/d	s/d
<b>Perú (PERUDIS)</b>	289	Asociación	s/d	s/d
<b>Unión Europea (EMA)</b>	0	-	-	-

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; UNIMED: Unidad de Medicamentos y Tecnología; ISP: Instituto de Salud Pública; FDA: Food and Drug Administration; AIFA: Agencia Italiana del Fármaco; PERUDIS: Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos; EMA: European Medicines Agency.s/d: sin datos

Tabla 8: Disponibilidad internacional de coenzima Q10

<b>COENZIMA Q10</b>				
<b>PAIS (Agencia reguladora)</b>	<b>N° de Productos registrados</b>	<b>Composición del medicamento</b>	<b>Concentración (mg)</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>
<b>Brasil (ANVISA)</b>	0	-	-	-
<b>Bolivia (UNIMED)</b>	0	-	-	-
<b>Chile (ISP)</b>	6	s/d	s/d	Crema.
	3	Monodroga	30	Cápsulas
<b>EEUU (FDA)</b>	0	-	-	-
<b>Italia (AIFA)</b>	6	s/d	50	Polvo , comprimidos
<b>Perú (PERUDIS)</b>	5	Monodroga.	10, 30 y 100	Cápsulas
	7	Asociación	s/d	Cápsulas
<b>Unión Europea (EMA)</b>	0	-	-	-

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; UNIMED: Unidad de Medicamentos y Tecnología; ISP: Instituto de Salud Pública; FDA: Food and Drug Administration; AIFA: Agencia Italiana del Fármaco; PERUDIS: Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos; EMA: European Medicines Agency.

s/d: sin datos

Tabla 9: Disponibilidad internacional de tiamina

<b>TIAMINA</b>				
<b>PAIS (Agencia reguladora)</b>	<b>N° de Productos registrados</b>	<b>Composición del medicamento</b>	<b>Concentración (mg)</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>
<b>Brasil (ANVISA)</b>	53	Asociación	s/d	Capsulas, comprimidos, inyectable
<b>Bolivia (UNIMED)</b>	0	-	-	-
<b>Chile (ISP)</b>	2	Asociación	s/d	s/d
	5	Monodroga	10	Comprimidos
	1	Monodroga	30	Inyectable
<b>EEUU (FDA)</b>	2	Monodroga	100 y 200	Inyectable
	14	Asociación.	1	Inyectable
<b>Italia (AIFA)</b>	3	Monodroga	s/d	Inyectable
	1	Monodroga	300	Comprimidos
	6	Asociación	s/d	s/d
<b>Perú (PERUDIS)</b>	318	Asociación	s/d	s/d
<b>Unión Europea (EMA)</b>	0	-	-	-

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; UNIMED: Unidad de Medicamentos y Tecnología; ISP: Instituto de Salud Pública; FDA: Food and Drug Administration; AIFA: Agencia Italiana del Fármaco; PERUDIS: Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos; EMA: European Medicines Agency. s/d: sin datos

Resumiendo, la tiamina de 300mg se puede conseguir en Bolivia, Italia y Perú y la de 100mg sólo en Perú. La coenzima Q10 de 100mg está disponible en Perú, mientras que la de 300mg no está registrada en ningún país. Para riboflavina de 50mg no se encontraron presentaciones disponibles en ninguno de los países estudiados <sup>47-55</sup>.

Por otra parte, es importante destacar que cuando se analizaron estos medicamentos en el marco de los llamados MH en otros países (problema de disponibilidad similar a lo descrito en este trabajo) no se encontró a ninguno de ellos aprobados en las listas de FDA<sup>66</sup> ni de EMA<sup>67</sup> para EM. En la FDA, la riboflavina obtuvo la designación como MH en 2011 para el tratamiento de keratocono y ectasia corneal seguida de cirugía refractiva<sup>66</sup>. En la EMA, un medicamento a base de timidina fue designado en 2011 para el tratamiento de la encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal <sup>67</sup>.

## CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

Dado que no existen datos epidemiológicos publicados sobre los pacientes con EM en Córdoba, tener un registro de quienes la padecen, sobre la base de los que retiran medicamentos en el SF del HNC, aporta resultados relevantes que pueden ser tomados como punto de partida para el inicio de investigaciones locales más exhaustivas. El trabajo realizado a partir de un estudio farmacoepidemiológico permitió dar visibilidad a estos pacientes, contribuyendo a cuantificar los casos existentes y a describir sus características demográficas y clínicas como así también los tratamientos farmacológicos empleados.

Los medicamentos utilizados consistieron principalmente en complementos vitamínicos y el 50% son MND en nuestro país (riboflavina 50mg, tiamina 100mg y 300mg y coenzima Q10 100mg y 300mg). El problema se hace más grave al confirmar que algunos fármacos tampoco están disponibles en otros países consultados, por ejemplo la riboflavina no está autorizada en la dosis y composición prescripta en ninguno, al igual que la coenzima Q10 de 300mg. Esto permite enfatizar la importancia que tiene su elaboración como medicamentos magistrales para que los pacientes puedan acceder al tratamiento farmacológico necesario.

En base a los datos aportados por los profesionales sobre la farmacoterapia se observaría el retardo y/o la disminución en los síntomas contribuyendo al mejoramiento de la calidad de vida del paciente y de su entorno familiar. Esto

muestra la importancia de la realización de estudios de vigilancia farmacoepidemiológica a través de seguimientos farmacoterapéuticos y el trabajo interdisciplinario.

Estudios farmacoepidemiológicos complementarios forman parte de las proyecciones de esta investigación, como así también la obtención de datos al respecto, a nivel nacional, mediante la acción conjunta con centros de salud de otras provincias.

## CAPÍTULO 6: BIBLIOGRAFÍA

1. Kleinsteuber K, López I. Compromiso multisistémico: ¿y si fuera una enfermedad mitocondrial? Unidad de Neurología Pediátrica y de Adolescentes. Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes. Rev. Med. Clin. Condes - 2006; 17(1): 3 – 11
2. Rubio González T, Verdecia Jarque M. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las Ciencias Médicas . Hospital Infantil Sur. Acceso: julio2011. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8\\_n1\\_04/san08104.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_n1_04/san08104.htm) -
3. DiMauro S, Schon E. Enfoques Terapéuticos. Mitochondrial Medicine- London. Ed. 2006. pag.309-328
4. Koenig MK. Presentación y diagnóstico de enfermedades mitocondriales en Niños. Departamento de Pediatría y Departamento de Neurología, University of Texas Health Science Center. Fannin S, USA 2008 ;(38)(5): p.305-13. Acceso: mayo2012. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342001000200010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342001000200010&script=sci_arttext)
5. UMDF. United Mitochondrial Disease Foundation. What is Mitochondrial Disease? <http://www.umdf.org/site/pp.aspx?c=8qKOJ0MvF7LUG&b=7934627>
6. Eirís Puñal J, Castro-Gago M. Enfermedades Mitocondriales. Acceso 25 de marzo 2012. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/genetica/15-enfmitocon.pdf>
7. FEDER. Federación Española de Enfermedades Raras. Acceso el 15 de marzo 2011. Disponible en: [http://www.feder.org.es/patologia\\_ver.php?id=272](http://www.feder.org.es/patologia_ver.php?id=272)

8. MEDLINEPLUS. Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU. Acceso en 2011. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/957.html>
9. Anónimo. Enfermedades Mitocondriales. BASES DE LA ENFERMEDAD. <http://www.tsbvi.edu/seehear/spring02/mitochondrial-span.htm>
10. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiología y Tratamiento de los Trastornos Mitocondriales. American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.). 2001; (106):p.94-101. Acceso 26 de marzo 2012. Disponible en: <http://www.bioenergy.com/pdf/mf/sl/%20mitrochon%20disorders.pdf>
11. Solano A, Playán A, López-Pérez M, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. Salud pública Méx v.43 n.2 Cuernavaca mar./abr. 2001. Acceso: 25 de marzo 2012. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036->
12. Marcus R, Coulston A. Vitaminas Hidrosolubles. Complejo B y Acido Ascórbico. En: Hardman J, Limbird I. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena edición. MacGraw Hill Interamericana. 1996. P. 1655-72.
13. De Kremer RD, Paschini-Capra A, Bacman S, Argaraña C, Civallo G, Guelbert N, et al. Barth's syndrome-like disorder: a new phenotype with a maternally inherited A3243G substitution of mitochondrial DNA (MELAS mutation). Am J Med Genet. 2001 Marzo 1; 99 (2):83-93 .Acceso: mayo 2012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241464>
14. Hays AP, Oskoui M, Tanji K, Kaufmann P, Bonilla E. Neurología Mitocondrial II. Mitochondrial Medicine. London. Ed. 2006. Pág.45-74
15. Campos Y, Pineda M, García Silva MT, Montoya J, Antoni L. Andreu. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Enfermedades Mitocondriales. Capítulo 13. pág 355-381. Madrid.
16. Sanjurjo M. Uso de Medicamentos Huérfanos en el Hospital. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital II. Ferrer grupo. Hospital Gregorio Marañón. Madrid 2008. P.113-114.
17. FDA. Food and Drug Administration. The Orphan Drug Act. EEUU. Journal; acceso en diciembre 2011: Disponible en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>

18. MHLW. Ministry of Health, Labour and Welfare. Orphan Drug Regulation. Japan. Journal 1993; acceso en diciembre 2011. Disponible en: <http://www.kiko.gov.jp>
19. TGA. Therapeutics Goods Administration. The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases. Australia. acceso en diciembre 2011. Disponible en: <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/orphrev.pdf>
20. EMA. European Medicines Agency. Resolution (EC) 141/2000. European Union. acceso en diciembre 2010. Disponible en: <http://www.ema.eu.int>
21. NORD. National Organization for Rare Disease Acceso diciembre 2011; Disponible en: <http://www.rarediseases.org/>.
22. ORD. National Rare Disease. 2010 ; Acceso Diciembre 2011; Disponible en: <http://rarediseases.info.nih.gov/>.
23. ORPHANET. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. 2011; Acceso diciembre 2011 Disponible en: <http://www.orpha.net>.
24. 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) "Pediatría", en: "Farmacia Hospitalaria", 3ra Edición, Federación Española de Farmacéuticos de Hospital de Madrid, España. págs. 1317-21.
25. GUÍA de RECURSOS en ENFERMEDADES RARAS© IntraMed.net 1era edición, abril de 2009. Acceso marzo 2012. Disponible en: [www.intramed.net](http://www.intramed.net).
26. GEISER. Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras Fundación Geiser. Acceso Diciembre 2011; Disponible en: <http://www.fundaciongeiser.org/>.
27. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Argentina. Ley N° 14239/2009. Ley de Enfermedades Raras. (2009).
28. Senado de la Nación Argentina. Ley N° 26689/2011. Ley de Enfermedades Pocos Frecuentes. (2011).
29. Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thorburn D. Tratamiento para los trastornos mitocondriales (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK:

- John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD004426>
30. Clinical Trials.gov. A service of U.S. National Institutes of Health. Acceso agosto 2012. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mitochondrial+disease&pg=2>
  31. Cochrane. Cochrane Biblioteca Virtual en Salud. Cochrane Biblioteca Virtual en Salud; Acceso marzo 2012. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>
  32. García Ribes A, Martínez González MJ, García Cazorla A. Enfermedades metabólicas de aparición en la edad adulta. Barcelona. Anales. 2008; (31), (suplemento 2). Acceso: mayo 2012. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/Vol31/sup2/suple6a.html>
  33. Fontana D, Uema S, Mazzieri MR. Medicamentos huérfanos: una revisión necesaria para un problema sanitario no resuelto. Acta Farmacéutica Bonaerense 2005; 24(1):123-
  34. Fontana D, Uema S, Mazzieri MR. Medicamentos huérfanos: una definición. Acta Farmacéutica Bonaerense 2005; 24(3):449-52.
  35. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nat Rev Drug Discov (2010) 9:921-9.
  36. Fontana D. Tesis: Estudios Farmacoepidemiológicos de Medicamentos No Disponibles en Argentina. Córdoba (Argentina). Universidad Nacional de Córdoba.
  37. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. Masson-Salvat, editor. Barcelona; 1993.
  38. Altamiras J, Bautista J, Puigventos F. Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de: Editores Médicos SA; 1999. Medicamentos. In: SEFH, editor. Farmacia Hospitalaria; 2003. p. 541-74
  39. Cardozo de Castro L. Fundamentos de Farmacoepidemiología. AG Grafica editora; 2001.
  40. Garciapando A. Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretaría de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1993.

41. Strom BL, Kimmel SE. Textbook of pharmacoepidemiology. Wiley, editor. Chichester, England; 2008.
42. Waning B, Montagne M. Pharmacoepidemiology. Principles and practice. McGraw-Hill, editor. New York; 2001.
43. Figueras A, Vallano A, Narvaez E. Estudios de Utilización de Medicamentos. Manual práctico. 2003 Disponible en:[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/manual\\_eum/index\\_manual.htm](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/manual_eum/index_manual.htm).
44. Díez Rodrigálvarez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid
45. Sabulsky J. Investigación Científica en Salud-Enfermedad. Sima, editor. Córdoba (Argentina), 2004.
46. WHO. World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical – ATC/DDD Index 2012. Acceso 17 de mayo 2012. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
47. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Consulta Puntual sobre Medicamentos. Argentina. Acceso: marzo- mayo 2012. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/consulta\\_puntual/index.htm](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consulta_puntual/index.htm)
48. LOMAC. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados Acceso mayo 2012. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/lomac/](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/)
49. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Acceso: 17 de mayo 2012. Disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/>
50. UNIMED. Registro sanitario de medicamentos nacionales (actualización diciembre 2011). Unidad de Medicamentos y Tecnología. Acceso: 1 de marzo 2012. Disponible en: <http://www.sns.gob.bo/aplicacionesweb/unimed/snus/liname.htm#>
51. ISP. GICONA. Sistema de Consulta de Productos Registrados. Instituto de Salud Pública. Chile. Acceso: 1 de marzo 2012. Disponible en: <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiMenu.asp>

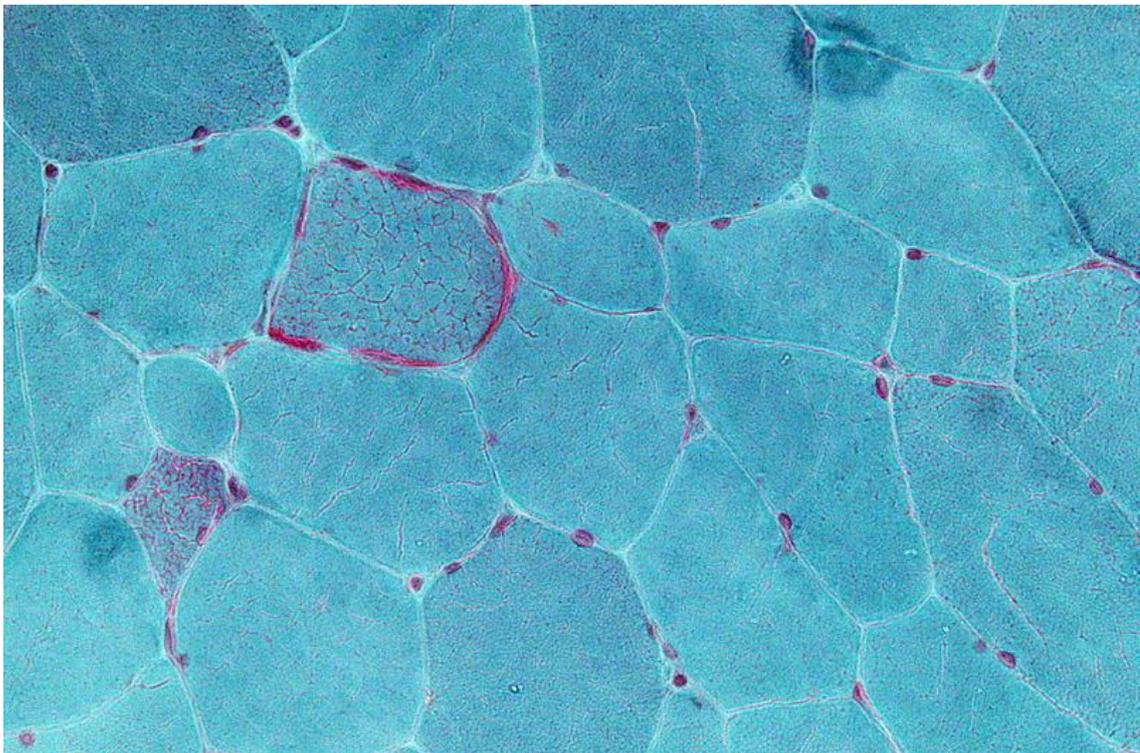
52. FDA. Application Orphan Drug Product designation database. USA. Acceso: 1 de marzo 2012. Disponible en:  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
53. AIFA. Consultazione Farmaci. Agencia Italiana del Fármaco. Acceso: 1 de marzo 2012. Disponible en:  
[http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php?SEARCH=yes&S\\_DESCR\\_SPECIALITA=&S\\_SOSTANZA=riboflavina&S\\_DITTA=&SSN=&DSNOTA\\_AIFA=&GRUPPO\\_RICETTA](http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php?SEARCH=yes&S_DESCR_SPECIALITA=&S_SOSTANZA=riboflavina&S_DITTA=&SSN=&DSNOTA_AIFA=&GRUPPO_RICETTA)
54. PERUDIS. Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos. Acceso: 1 de marzo 2012. Disponible en:  
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>
55. EMA. European Medicines Agency. EUROPEAN UNION. 2010. Acceso Diciembre 2011; Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
56. Registros en soporte informático del Área Farmacia Central. Hospital Nacional de Clínicas. Acceso: mayo 2012.
57. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* (2008) 371:2039-41.
58. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. *Adv Exp Med Biol.* (2010) 686:223-50
59. MEDICUSMUNDI. Medicamentos y Desarrollo. La realidad de los medicamentos: un viaje a rededor del mundo. 2003. Pamplona
60. García-Peñas J.J. Autismo, epilepsia y enfermedad mitocondrial: puntos de encuentro. 8/abr/2008 *Revista de Neurología.* 2008 Feb;46(1). Acceso: mayo 2012. Disponible en:  
[http://www.psiquiatria.com/articulos/trastornos\\_infantiles/desarrollo\\_tr\\_generalizados/comorbilidad1229/35788/](http://www.psiquiatria.com/articulos/trastornos_infantiles/desarrollo_tr_generalizados/comorbilidad1229/35788/)
61. González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades de base genética. Universidad de Cantabria. Santander. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* v.31 supl.2. Pamplona 2008. Acceso: mayo 2012. Disponible en:  
[scielo.php.htm](http://scielo.php.htm)
62. Garau Gomila M, Barroso Pérez C. Medicamentos huérfanos y enfermedades raras. *Farm Hosp.* 2001; 25(6):373-5.

63. Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos Magistrales y Oficiales. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Buenos Aires, Argentina (2005). Disponible en:  
[http://www.anmat.gov.ar/fna/BP\\_Preparacion\\_magistrales\\_Oficiales.pdf](http://www.anmat.gov.ar/fna/BP_Preparacion_magistrales_Oficiales.pdf)
64. Arias I., Paradela A., Concheiro Á., Martínez R., Regueira A., Vila J.L. Farmacotecnia: formas farmacéuticas no estériles. Acceso: septiembre 2011. Disponible en:  
<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap271.pdf>
65. Herrero de Tejada A. Guía para el desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Formulaciones Magistrales. 12 de Octubre, Madrid, España. Octubre 1997. <http://www.paho.org/spanish/Hsp/HSE/doc191.pdf>
66. FDA. Food and Drug Administration. The Orphan Drug Act. 1983. EEUU. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>
67. EUROPEAN UNION. Register of designated Orphan Medicinal Products. Acceso: 1 de marzo 2012. Disponible en:  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

## CAPÍTULO 7: ANEXOS

### ANEXO 1: BIOPSIA MUSCULAR

Anatomía patológica sugestiva (fibras ragged red, acúmulos subsarcolémnicos)  
Mitocondrias anómalas en microscopía electrónica.  
(ENFERMEDADESMITOCONDRIALES *J Eirís Puñal y M Castro-Gago*)



**ANEXO 2: PLANILLA CON LOS DATOS REGISTRADOS DE CADA PACIENTE.**

ID°	DIAGNOSTICO	E1	E2	T1	PROCEDENCIA	TRATAMIENTO	B	AM	C	SINTOMAS	ANTECEDENTES
1	Miopatía mitocondrial	21 a	26 a	5 a	Villa Allende San Juan	Riboflavina Coenzima Q10 Redoxon Zetrum	si - sin FRR	si	no	fatiga- hiporreflexia osteotendinosa	con. Hno. Fiebre reumatica.
2	Glutáricoaciduria tipo II	1 a	2 a	1 a	La Falda	Riboflavina-carnitina	no		no	hipotonía	s/d
3	Miopatía mitocondrial	54 a	55 a	1 a	San Luis	Riboflavina-carnitina- tiamina-redoxon- marathon antiox-	si - sin FRR	si	no	fatiga-ptosis palpebral	sin
4	Encefalomiopatía mitocondrial. Encefalomitocondriopatía	4 a	12 a	8 a	Cruz del Eje Catamarca	Riboflavina-carnitina- tiamina-protavita- lev.de cerveza	si		si	ataxia-temblores- problemas en la dicción	con.retraso, autismo, ataxia.

ID°	DIAGNOSTICO	E1	E2	T1	PROCEDENCIA	TRATAMIENTO	B	AM	C	SINTOMAS	ANTECEDENTES
5	Glutáricoaciduria tipo II. Déficit de AcetilCoA.	9 a	1 a	3 m	Sta. Rosa de Cala.	Riboflavina-carnitina-coenzima Q10-redoxon-marathon-dayamineral	no		Si*	hipotonía global-riñones agrandados	con. hno. Metabolo
6	Oftalmolejía Externa Plus	11 a	23 a	12 a	Córdoba	Riboflavina-carnitina-tiamina-Coenzima Q10-vit.c-succinato de sodio.	si - con FRR	si	sin	ptosis palpebral	s/d
7	Sin diagnóstico específico	10 m			San Pedro Norte	Riboflavina-carnitina-supradyn	no		si	hipo e hipertoniá-temblores	s/d
8	Acidosis metabólica	4 m			Potrero de Garay	Riboflavina-carnitina-ác. Fólico-biotina-	no		no	hipotonía	s/d
9	Encefalomiopatía mitocondrial	9 m	11 a	10a y 3m	Córdoba	Riboflavina-carnitina-berocca-memorex	si	si	no	fatiga-hipo e hiperreflexia osteotendinosa-espasmo	con. hno. Convulsiones, hipoacusia

ID°	DIAGNOSTICO	E1	E2	T1	PROCEDENCIA	TRATAMIENTO	B	AM	C	SINTOMAS	ANTECEDENTES
10	Glutáricoaciduria tipo II ó Déficit Múltiple de Deshidrogenasa.	9 m	4 a	3a y 3 m	La Rioja	Riboflavina-carnitina	no		no	hipotonía	sin
11	Oftalmolejía Externa Plus	11 a	14 a	3 a	Villa Dolores	Riboflavina-carnitina-coenzima Q10-redoxon-marathon-dayami	si - con FRR	si	no	ataxia-temblor-ptosis palpebral	sin
12	Oftalmolejía Externa Plus	13 a	28 a	15 a	Santa Fe	Riboflavina-carnitina-tiamina-Coenzima Q 10-vit.c-succinato de sodio.	si - con FRR		no	fatiga-ptosis palpebral	sin
13	Oftalmolejía Externa Plus	25 a	33 a	8 a	Córdoba	Coenzima Q 10	si - sin FRR	si	no	fatiga-ptosis palpebral-diplejia	s/d
14	Oftalmoplejia Progresiva	19 a	35 a	16 a	Córdoba	Coenzima Q 10	si - con FRR	si	no	fatiga-ptosis palpebral	con. Hnos., tios, primos

ID°	DIAGNOSTICO	E1	E2	T1	PROCEDENCIA	TRATAMIENTO	B	AM	C	SINTOMAS	ANTECEDENTES
15	Oftalmoplejia Progresiva	25 a	28 a	3 a	Córdoba	Coenzima Q 10	si - con FRR	si	no	fatiga-ptosis palpebral	con. Hnos., tios, primos
16	Oftalmoplejia Progresiva	33 a	41 a	7 a	Córdoba	Coenzima Q 10	si - con FRR	si	no	fatiga-ptosis palpebral	con. Hnos., tios, primos
17	Oftalmoplejia Progresiva	31 a	42 a	8 a	Córdoba	Coenzima Q 10	si - con FRR	si	no	fatiga-ptosis palpebral	con. Hnos., tios, primos

E1= edad al comienzo de los síntomas. E2= edad al confirmar el diagnóstico. T1= tiempo entre comienzo de los síntomas y el diagnóstico. AM= alteración en las mitocondrias. C= convulsiones. B= biopsia de músculo. a=años. m=meses. \* = por hipoglucemia.

## ANEXO 3: PRESENTACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES

- “ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS NO DISPONIBLES (MND) EN UN SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIO DE CÓRDOBA”. Fontana D, Bustos Fierro C, Gavelli ME, Pirazzini M, Tartabini L, Mazzieri MR. XX Congreso Farmacéutico Argentino “El Farmacéutico dentro de la Política Sanitaria y Social: gestionando el cambio”. 4 al 6 de Agosto de 2011. Potrero de los Funes. San Luis. Argentina.
- “MITOCHONDRIAL DISEASES IN CORDOBA (ARGENTINA) PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY” Autores: Gavelli ME, Mazzieri MR, Guelbert N, Fontana D. 2ª Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas. 22 y 23 de Noviembre de 2012. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.
- ENFERMEDADES MITOCONDRIALES EN CÓRDOBA (ARGENTINA). ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO. Gavelli ME, Mazzieri MR, Guelbert N, Fontana D. Revista Bitacora Digital. Vol.1. N° 1. Mayo del 2013. Disponible en: <http://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/4621>.