

Artículo original

Enfermedades mitocondriales en Córdoba (Argentina). Estudio farmacoepidemiológico. *Mitochondrial diseases in Córdoba (Argentina). Pharmacoepidemiological study.*

Por Farm. Bioq. María Emilia Gavelli. Área de Farmacia Central del Hospital Nacional de Clínicas (Universidad Nacional de Córdoba). **Dr. Norberto Guelbert.** Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba. **Dra. María Rosa Mazzieri y Dra. Daniela Fontana.** Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas (UNC).
danielaf@fcq.unc.edu.ar

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 describiendo sus características demográficas y clínicas como así también los tratamientos farmacológicos empleados. Los medicamentos consistieron, principalmente, en complementos vitamínicos. El 50% de ellos son Medicamentos No Disponibles en nuestro país y algunos tampoco están disponibles en otros países consultados. Esto permite enfatizar la importancia que tiene su elaboración como medicamentos magistrales desde el SF del HNC. Dado que no existen datos epidemiológicos publicados sobre los pacientes con EM en Córdoba Argentina, tener un registro de quienes la padecen, aporta resultados que pueden ser el punto de partida para investigaciones clínicas más exhaustivas.

Palabras claves:

**enfermedad mitocondrial, *medicamentos no disponibles, *farmacoepidemiología.*

Abstract:

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.

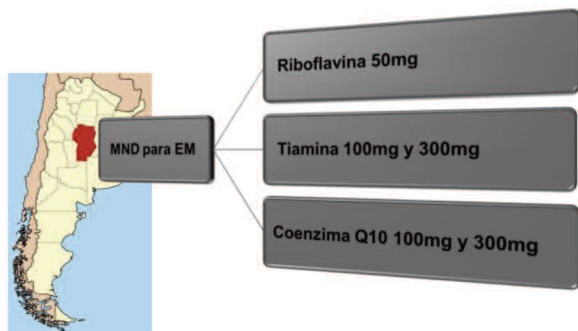
This pharmacoepidemiological research allowed the detection of 17 patients with MD in Córdoba, the description of their demographic and clinical characteristics, and the pharmacological treatments used. The drugs consisted mainly of vitamin supplements. Fifty percent of them are not available medicines in Argentina, and some of them are not available in other countries surveyed either. This situation emphasizes the importance of their development as pharmaceutical compounding from the Pharmacy Department of HNC. 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.*

Resumen gráfico:

Medicamentos no disponibles para Enfermedades Mitocondriales en Argentina.



Las enfermedades mitocondriales (EM) son un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por un mal funcionamiento de las mitocondrias, organelas subcelulares claves en la generación de energía y esenciales para la supervivencia de la vida humana. Por lo tanto, los primeros órganos que se ven afectados son los altamente dependientes de la energía, tales como cerebro, nervios periféricos, ojos, músculos esqueléticos, corazón y glándulas endócrinas (1). Según datos recientes, provenientes de estudios epidemiológicos globales, afectan a 1 de cada 8.000 personas de la población general (2). Debido a esta frecuencia de casos son consideradas enfermedades raras (ER) (3-6).

La deficiencia de las proteínas mitocondriales, involucradas en el sistema de fosforilación oxidativa (Sistema Oxphos) y responsables de la síntesis de adenosin trifosfato (ATP), puede estar causada por mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), o bien en genes nucleares (ADNn) que codifican para dichas proteínas. Se han descrito unas 150 mutaciones (1,7).

Por lo arriba descrito, se debería considerar el diagnóstico presuntivo de EM 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. 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, 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 fibras rasgadas rojas (FRR) es patognomónico de un trastorno mitocondrial. 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. 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 (delecciones, duplicaciones) como mutaciones puntuales (1,7,8).

Los objetivos del tratamiento actual de las EM son aliviar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad, ya que hasta ahora no se conocen tratamientos curativos. Estos pueden incluir el uso de agentes farmacológicos, nutricionales y la realización de ejercicios físicos. 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 que se utilizan 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 α -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 (1,8). Sobre esta última, se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 2 (9). 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 previsibles (10).

Todos los aspectos mencionados, tanto los 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, medicamentos con estas características son llamados huérfanos (MH) (3-6), cuyo abordaje es difícil y complejo. Para el caso de las EM, al igual que para otras ER, se destacan el desconocimiento de la patología, 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 (11-13).

En Argentina, no existen datos publicados sobre el número de pacientes afectados con EM. Sin embargo, en estudios farmacoepidemiológicos locales, se detectaron medicamentos no disponibles (MND) para estas patologías, debido a la inexistencia en el mercado de presentaciones en la dosis o composición adecuada (14). 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 estas patologías.

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. Por ello, se consideró importante llevar a cabo una investigación de campo, que ponga en evidencia la cantidad de pacientes con EM bajo tratamiento farmacológico, que se atienden en la ciudad de Córdoba. Se utilizó la población que retira medicamentos en el SF del HNC. Se propuso, también, analizar sus características demográficas y clínicas y los tratamientos que recibían. Además, con el fin de identificar MND para EM, este estudio incluyó el análisis de la disponibilidad de los fármacos prescritos, en Argentina y en otros países de referencia como Brasil,

Bolivia, Chile, EEUU, Italia, Perú y la Unión Europea.

Metodología

Para cumplir los objetivos, se diseñó un estudio observacional descriptivo retrospectivo del que participaron profesionales del HNC, del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (HN) y de consultorios privados (CP). La población de estudio se definió usando un muestro por conveniencia (15).

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. De las prescripciones se obtuvieron también los datos correspondientes a los médicos tratantes para entrevistarlos y revisar las Historias Clínicas (HC).

Los criterios de inclusión contemplaron a pacientes con diagnóstico definitivo de EM y que fueran atendidos en la ciudad de Córdoba. El no cumplimiento del primer requisito excluyó a 2 pacientes y del segundo a 6, lo que permitió trabajar con una muestra final de 17 individuos.

Para sistematizar la información de los pacientes y sus tratamientos, se diseñó una ficha de recolección de datos, que tuvo en cuenta, además, los resguardos éticos de confidencialidad. Dicha ficha permitió el registro de las siguientes variables:

- 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 y lugar de trabajo.
- Observaciones de importancia.

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) (16). En la segunda, se determinó la disponibilidad en el mercado argentino de los medicamentos prescrip-

1. Las ER están definidas en términos de prevalencia de casos en la población. Oficialmente se establece 7,5:10000 para EEUU (3), 4:10000 para Japón (4), 1/10000 para Australia (5) y 5/10000 para la Unión Europea (6).

2. Los MH están definidos legalmente en EEUU, Japón, Australia y la Unión Euro-

pea como aquellos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de ER (3-6).

3. El HNC es un centro asistencial de 3er nivel, cuyo SF es el único institucional en la ciudad que elabora formulaciones magistrales contemplando GMP.

tos. Para ello, 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) (17). Luego, para saber si se estaban comercializando efectivamente, se consultó por un lado, la lista de medicamentos oficialmente comercializados (LOMAC) disponible en la misma página web (17) y, por otro lado, se contactó en forma directa (teléfono o e-mail) a los laboratorios autorizados. 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 los registros de autorización en las agencias reguladoras de Brasil (18), Bolivia (19), Chile (20), EEUU (21), Italia, (22) Perú (23) y la Unión Europea (24).

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.

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. Este estudio ha registrado una muestra acotada a un SF hospitalario, sin embargo, según datos aportados por el Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba (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 darían 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, 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 (13,25,26).

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 1**).

Tabla 1: Distribución de pacientes con EM por edad

Rango de edades (años*)	Nº 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

La 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 escasez de especialistas en estas enfermedades de baja prevalencia. La mencionada situación obliga a los afectados a trasladarse o deambular en busca de profesionales calificados, situación frecuentemente comentada en literatura específica (13,25,26).

En referencia a la información disponible sobre antecedentes familiares relacionados a EM, 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 con 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 3 hermanos sanos.

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

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

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%). Las situaciones mencionadas están descriptas como parte de las consideraciones para la sospecha de EM. El sistema nervioso es el afectado con mayor frecuencia, en aproximadamente el 45% de los niños (1).

La revisión de los diagnósticos específicos de EM mostró 5 tipos, 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. 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, que se le practicó a 12 (71%) pacientes, de los cuales 7 (58%) presentaron FRR y 10 (59%) alteración en las mitocondrias. Respecto a los diagnósticos específicos registrados, se destaca como aspecto común a otros

trabajos publicados, la dificultad para clasificarlos y para confirmarlos. 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 (1,8). A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad, en muchos casos no se llega al diagnóstico específico. La mayoría de los hospitales no cuentan 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 examinado 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 2**).

Tabla 2: Edades de comienzo de síntomas y de confirmación del diagnóstico de EM

Rango de edades (años)	Nº de pacientes (%) con síntomas *	Nº 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)	2 (12)
41 a 60	1 (6)	1 (6)

*Edad de comienzo de 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 (**Tabla 3**). Este hecho 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

Tabla 3: Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico definitivo

Rango de tiempo transcurrido (años)	Nº de pacientes (%) diagnosticados
3 meses a 1	1 (6)
1 a 5	6 (35)
5 a 10	5 (29)
10 a 16	3 (18)

complicaciones posteriores (27).

La riboflavina, la L-carnitina, la coenzima Q10, la tiamina, la biotina, la vitamina C, el ácido fólico y a otros complejos vitamínicos fueron los agentes farmacológicos instaurados a los pacientes con EM confirmada (Tabla 4). A excepción de la creatina y el 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 (1,2,8). Algunos autores plantean que, aunque en ciertos casos no haya evidencias suficientes de la efectividad de estos fármacos, son necesarios en EM. Debemos recordar que la mayoría son sustancias endógenas y podrían encontrarse disminuidos por un defecto en el transporte o en la síntesis. 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 la posibilidades para tratarlas (1,8,10).

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 ve reflejada en un mayor movimiento de las piernas, una menor fatiga y la consecuente posibilidad de realizar ejercicios. Sin embargo, tanto los niños como los adultos se encuentran polimedificados, por lo que no sería posible, con la documentación actual, atribuir la mejoría a un fármaco en particular.

Además de los medicamentos específicos para EM, se identificaron otros empleados en 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, generalmente infección respiratoria (**Tabla 4**).

A partir del análisis de disponibilidad de los tratamientos instaurados (Tabla 4), 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 a su falta

de registro como monodroga y/o en las dosis necesarias para los pacientes con EM (17).

La necesidad de los medicamentos 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. 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 prescriptas por los médicos y requeri-

das para el tratamiento. De este modo, los pacientes con EM, pudieron disponer de la medicación adecuada.

También se realizó el análisis de la disponibilidad a nivel internacional de los 3 MND identificados en este estudio (Tabla 4). Se observó que la tiamina de 300mg se puede conseguir en Bolivia (19), Italia (22) y Perú (23) y la de 100mg sólo en Perú (23). La coenzima Q10 de 100mg está disponible en Perú (23). La presentación de 300mg de esta última y la de riboflavina 50mg no se encontraron registradas en ninguno de los países estudiados (18-24).

Tabla 4: Farmacoterapia prescrita para EM y su disponibilidad nacional e internacional

IFA prescripto (ATC)	Pautas de tratamiento dosis/ frecuencia/ vía	Nº pacientes (%)	País en el que está disponible*
Riboflavina (A11HA04)	50 mg /6,8,12h/ oral	12 (71)	Ninguno
CoenzimaQ10 (C01EB09)	100 mg /8h/ oral	11 (64)	Sólo en Perú
	300 mg /24 h/ oral		Ninguno
Tiamina (A11DA01)	100 mg /8h/ oral	10 (59)	Sólo en Perú
	300 mg /24h/ oral		Sólo en Bolivia, Italia, Perú
Carnitina (A16AA01)	50 mg 1g /6,8,12,24h/ oral	4 (24)	Todos
Ácido Fólico (B03BB01)	1 mg /24h/ 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).

Por otra parte, es importante destacar que cuando se analizaron todos los medicamentos identificados, 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 para EM en las listas de FDA (21) ni de EMA (24). En la primera, la riboflavina obtuvo la designación como MH en 2011 para el tratamiento de keratocono y ectasia corneal seguida de cirugía refractiva (21). En la EMA, un medicamento a base de timidina fue designado en 2011, para el tratamiento de la encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal (24).

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 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 la mayoría de estos pacientes, cuantificando los casos existentes y describiendo sus características demográficas y clínicas como así también los tratamientos farmacológicos empleados. Los resultados aportan importantes datos locales para el estudio del problema a fin de contribuir a la búsqueda de soluciones acordes a las necesidades de los pacientes.

Los medicamentos utilizados consistieron principalmente en complementos vitamínicos y el 50% son MND en nuestro país. El problema se hace más grave al confirmar que algunos fármacos tampoco están disponibles en otros países consultados, por ejemplo la riboflavina y la coenzima Q10 en algunas presentaciones. 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 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.

Agradecimientos

Al Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba (CE-MECO) en especial a las Dras Adriana Becerra y Raquel Doldelson de Kremer.

Referencias bibliográficas

1. Di Mauro S., Hirano M., Schon E. Mitochondrial Medicine. 1st ed. London (UK): Editorial Healthcare; 2006.
2. Chinnery P. F., Turnbull D.M. Epidemiology and Treatment of Mitochondrial Disorders. American Journal of Medical Genetics (2001) 106:94-101.
3. FDA. Food and Drug Administration. The Orphan Drug Act. 1983. EEUU. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
4. MHLW. Ministry of Health, Labour and Welfare. Orphan Drug Regulation. 1993. Japón. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.kiko.gov.jp>
5. TGA. Therapeutics Goods Administration. The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases. 1997. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.tga.health.gov.au/>
6. EMA. European Medicines Agency. Resolution (EC) 141/2000. 2000. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.ema.eu.int>
7. Kleinstaub K., López I. Compromiso multisistémico: ¿y si fuera una enfermedad mitocondrial? Unidad de Neurología Pediátrica y de Adolescentes. Rev. Med. Clin. Condes (2006) 17:3-11.
8. Campos Y., Pineda M., García Silva M.T., Montoya J., Antoni L.A. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. En: Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, editores. Madrid (España), p.355-432. Acceso: diciembre 2012. Disponible: <http://www.ae3com.eu/protocolos/protocolo13.pdf>
9. Clinical Trials. A service of U.S. National Institutes of Health. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>
10. Cochrane. Cochrane Biblioteca Virtual en Salud. Updated Cochrane Biblioteca Virtual en Salud. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>
11. Fontana D., Uema S., Mazzieri M.R. Medicamentos huérfanos: una revisión necesaria para un problema sanitarios no resuelto. Acta Farmacéutica Bonaerense (2005) 24:123-9.
12. Fontana D., Uema S., Mazzieri M.R. Medicamentos huérfanos: una definición. Acta Farmacéutica Bonaerense (2005) 24:449-52.
13. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nat Rev Drug Discov (2010) 9:921-9.
14. Fontana D. Tesis: Estudios Farmacoepidemiológicos de Medicamentos No Disponibles en Argentina. Córdoba (Argentina). Universidad Nacional de Córdoba, 2011.
15. Sabulsky J. Investigación Científica en Salud-Enfermedad. Sima, editor. Córdoba (Argentina), 2004.
16. OMS. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Anatómico Terapéutica Química. ATC/DDD Index 2012. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
17. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Consulta Puntual sobre Medicamentos. Argentina. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/>
18. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/>
19. UNIMED. Unidad de Medicamentos y Tecnología. Registro sanitario de medicamentos. Bolivia. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.sns.gob.bo/aplicacionesweb/unimed>
20. ISP. Instituto de Salud Pública. Sistema de Consulta de Productos Registrados. Chile. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://200.68.11.21/RegistrosISP/fiMenu.asp>
21. FDA. Food and Drug Administration. Orange Book (OB). EEUU. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>
22. AIFA. Consultazione Farmaci. Agencia Italiana del Fármaco. Italia. Acceso: diciembre 2012 Disponible en: <http://farmaco.agenziafarmaco.it/>
23. PERUDIS. Sistema Integrado. Registro de Productos Farmacéuticos. Perú. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis>
24. EMA. European Medicines Agency Human. Unión Europea. Acceso: diciembre 2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index>
25. Kole A., Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. Adv Exp Med Biol. (2010) 686:223-50.
26. Schieppati A., Henter J.I., Daina E., Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. Lancet (2008) 371:2039-41.
27. De Kremer R.D., Paschini-Capra A., Bacman S., Argaña 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) 99:83-93.