

11227
26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS
CITOPATÍAS MITOCONDRIALES EN
PACIENTES MEXICANOS

TESIS

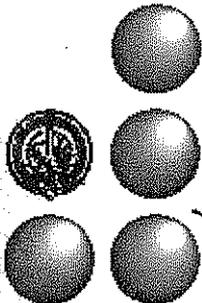
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

HÉCTOR MANUEL BARRAGAN CAMPOS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO

ASESORES DE TESIS:
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL
DR. GUILLERMO GARCÍA RAMOS
DR. FELIPE VEGA BOADA
DR. LUIS DÁVILA MALDONADO
DR. ARTURO OREA
DRA. MARÍA DEL CARMEN ÁVILA CASADO



INCMNSZ

MÉXICO, D. F., FEBRERO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A Dios, porque no se puede concebir la maravilla del ser humano sin la existencia del Supremo Creador

A Hannah, compañera, amiga, amante y consejera, sin tí solamente tendría el trabajo por motor, contigo tengo el júbilo de la vida por musa.

A mis padres Gloria y Héctor Manuel, ella finada, pero cuyas enseñanzas incluyeron el “no ceder ante nada y dejar el alma en el camino antes que conocer la derrota”; él, aun con nosotros, quien además del apoyo incondicional me ha tratado de orientar continuamente en esta intrincada selva que es la vida.

A mis hermanos, Edgar y Janet, quienes durante toda la vida me han tolerado y amado.

A mis maestros, por su gran paciencia al tratar de domar esta “bestia” que tenían por alumno.

A mis amigos, quienes me han criticado severamente en mis yerros y defectos para mejorar como hombre.

A mis pacientes, sinodales imparciales y origen de los retos clínicos y científicos, gracias por confiarme su integridad.

Las enfermedades son crisis de purificación, de eliminación tóxica. Los síntomas son defensas naturales del cuerpo. Nosotros las llamamos enfermedades, pero en realidad no son sino la curación de la enfermedad. Todas las enfermedades son una misma, y su causa es una misma en todas ellas, aunque se manifiesten por medio de diferentes síntomas, de acuerdo con la determinada parte del cuerpo en que aparezcan.

Hipócrates



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Dr. Donato Alarcón Segovia
Director General

Dr. Juan A. Rull Rodrigo
Subdirector Médico

Dr. José Federico Uscanga Domínguez
Subdirector de Enseñanza

Dr. Jorge Sánchez Guerrero
Director de tesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

ÍNDICE.....	4
CAPÍTULO I	5
INTRODUCCIÓN	5
BIOLOGÍA MOLECULAR	6
FISIOPATOLOGÍA	8
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	9
MIOPATÍA MITOCONDRIAL SIN AFECTACIÓN OCULAR	10
Oftalmoplejía externa crónica progresiva	11
SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE	11
SÍNDROME DE LEIGH.....	12
SÍNDROME MNGIE.....	13
SÍNDROME MELAS	14
SÍNDROME MERRF.....	15
SÍNDROME LHON	15
SÍNDROME NARP.....	16
SÍNDROME DE INTOLERANCIA AL EJERCICIO ASOCIADO A MUTACIONES EN EL CITOCROMO <i>b</i> DEL mtDNA.....	16
HISTOPATOLOGÍA.....	17
CAPÍTULO II	18
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
PRIMARIO:	19
SECUNDARIOS:.....	19
METODOLOGÍA	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
CAPÍTULO III	24
RESULTADOS	24
CAPÍTULO IV	44
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES.....	49
ANEXOS	51
ABREVIATURAS	51
IMÁGENES	53
REFERENCIAS	58

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO I

*Las ciencias aplicadas no existen, sólo las aplicaciones de la ciencia.
Louis Pasteur*

INTRODUCCIÓN

UNO DE LOS AXIOMAS en medicina nos señala que ante una pléyade de manifestaciones clínicas en un enfermo, antes que atribuir éstas a dos o más entidades, todo médico está obligado a buscar una sola patología que las explique. Dicho axioma ha mostrado su vigencia con la prueba más sólida, el tiempo. En la práctica clínica, esta situación se ha repetido con frecuencia; citemos, por ejemplo, al lupus eritematoso generalizado o a la esclerosis múltiple. Cuando un médico tratante se enfrenta a un cúmulo de manifestaciones que no puede explicar con las entidades patológicas comunes, deberá pensar entre otras posibilidades en las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa^{1,2}.

Las citopatías mitocondriales están constituidas por diversas entidades clínicas con fenotipos clásicos³, y recientemente se han descrito estados nosológicos inespecíficos atribuidos a anomalías en el funcionamiento mitocondrial^{4,5}. La primera descripción de un caso clínico de citopatía mitocondrial correspondió al oftalmólogo Thomas P. Kearns y al patólogo George P. Sayre en 1958⁶; sin embargo, no es sino hasta 1962 que el Dr. Luft⁷, al identificar un paciente con hipermetabolismo no-hipertiroideo y desacoplamiento en la oxidación-fosforilación de la cadena respiratoria, acuña el término de miopatía mitocondrial. A partir de este momento inicia una vorágine en el diagnóstico de diversos fenotipos clínicos clásicos corroborados inicialmente por hallazgos clínicos, enzimáticos y séricos, aunado a alteraciones histopatológicas; posteriormente, en 1988, diversas

publicaciones corroboran el nivel ultraestructural, subyacente en este grupo de patologías, mediante el estudio del DNA mitocondrial (mtDNA)⁸⁻¹⁰.

El rasgo fundamental de las citopatías mitocondriales lo constituyen las mutaciones o ablaciones, ya sea en los genes del mtDNA o bien en el DNA, que codifican los diferentes componentes de la fosforilación oxidativa; los elementos de esta última pueden comprometer tanto a genes nucleares como mitocondriales. En virtud de que el propósito de este documento no es la descripción de las mutaciones y ablaciones mitocondriales, las mismas serán citadas únicamente cuando tengan repercusión clínica; si el lector desea ahondar en este campo se recomiendan diversas revisiones¹¹⁻¹³.

BIOLOGÍA MOLECULAR

La explicación molecular de este grupo de padecimientos, como ya fue mencionado, tiene su origen en el genoma mitocondrial. La mitocondria es un organelo celular encargado de la producción de energía mediante el acoplamiento de dos estructuras independientes, pero íntimamente relacionadas: la cadena transportadora de electrones y el sistema enzimático responsable de la fosforilación oxidativa. La energía en forma de ATP se obtiene a partir del metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos.

Cada mitocondria posee su propio DNA circular de doble cadena, cuya longitud es de 16 569 pares de bases (figura 1). Este mtDNA contiene 37 genes, los cuales codifican 37 proteínas estructurales que conforman la cadena respiratoria. Ésta se divide en 5 complejos. El mtDNA codifica 7 subunidades para el complejo I, 1 subunidad para el complejo III, 3 subunidades para el complejo IV, y 2 subunidades para el complejo V (también conocido como ATPasa mitocondrial); 2 RNA ribosómicos y 22 RNA de transferencia^{14, 15}. El resto de las enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el DNA. Por lo tanto, el ensamblaje y mantenimiento de las unidades

proteicas que llevan a cabo la fosforilación oxidativa requieren de una acción coordinada entre los genes del mtDNA y DNA¹⁶.

En cada célula existe un número variable de mitocondrias en función de los requerimientos energéticos de la misma, y cada una de ellas tiene varias copias del genoma mitocondrial. A diferencia de la herencia mendeliana o nuclear, en la llamada herencia mitocondrial o materna se afectan todos los descendientes de una mujer afectada debido a la aportación exclusiva de mitocondrias por parte del gameto femenino al cigoto; esto se debe a que durante la fecundación sólo el DNA del espermatozoide ingresa al óvulo y el resto de las organelas y, por ende, el mtDNA, se pierden, lo que impide a los varones transmitir estas enfermedades a su descendencia.

La expresión fenotípica de este tipo de herencia es modulada por un fenómeno denominado heteroplasmia, que traduce la posibilidad de presentar un porcentaje diferente de mtDNA mutado en una célula determinada o tejido y es, por tanto, el determinante del umbral que delimita la aparición de manifestaciones clínicas a partir de cierta proporción de mtDNA mutado, cifra variable para cada tejido en función de los requerimientos energéticos¹⁷.

Debido a diversos factores, el mtDNA tiene una frecuencia mutacional 10 a 20 veces mayor que el DNA; además, se ha propuesto que la acumulación de dichas mutaciones puede estar implicada en la declinación de la fosforilación oxidativa con la edad y la progresión de diversas enfermedades degenerativas del SNC, tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson^{15, 18}. Los factores implicados más comúnmente en el daño al mtDNA son la proximidad a los radicales libres generados por la cadena de transporte de electrones, ausencia de histonas, nucleosomas y mecanismos de autorreparación, así como el escaso número de secuencias no codificantes¹⁹.

El hecho de que la cadena respiratoria posea dos sistemas para su codificación estructural, a saber el mtDNA y el DNA, implica dos niveles susceptibles de alteraciones en el proceso de síntesis y mantenimiento estructural. Cuando el origen de las alteraciones tiene lugar a nivel del mtDNA, estas enfermedades se clasifican como citopatías primarias y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tienen como característica el condicionar déficits multienzimáticos, lo que determina repercusión multisistémica con predilección por tejidos con alto requerimiento energético y un patrón de herencia materna¹⁷. Por contra parte, las alteraciones en el DNA se han catalogado como citopatías primarias y solamente cursan con déficits monoenzimáticos, cuyas manifestaciones pueden estar confinadas a un órgano o sistema, o bien, estar diseminadas; su transmisión implica herencia de tipo mendeliano^{20, 21}.

FISIOPATOLOGÍA

La cadena respiratoria, esencial en el metabolismo oxidativo, se localiza en la membrana mitocondrial interna y su finalidad es oxidar los equivalentes reductores (NADH y FADH) generados en el ciclo de Krebs mediante la oxidación del acetyl-Co-A, proveniente del metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos (figura 2).

Cinco complejos enzimáticos y dos moléculas de unión o lanzaderas, constituyen la cadena respiratoria. *a)* Complejo I o NADH ubiquinona (CoQ) oxidoreductasa, es el complejo más grande, cataliza la transferencia de electrones desde el NADH a la ubiquinona, ligada a translocación de protones²². *b)* Complejo II o Succinato CoQ oxidoreductasa, contiene cuatro péptidos y es el único que no tiene subunidades codificantes por el mtDNA; cataliza la oxidación de succinato a fumarato transfiriendo los electrones al reservorio de ubiquinona²³. *c)* Complejo III o Ubiquinol (QH₂) citocromo c oxidoreductasa, integrado por 11 subunidades de las cuales sólo una, el citocromo *b*, está codificada por el genoma mitocondrial, mientras el resto por el DNA¹⁴. *d)* Complejo IV o Citocromo c oxidasa, cataliza la transferencia de cuatro electrones desde el citocromo *c* al oxígeno molecular; la energía producida por la reacción apoya la actividad de bombeo de dos protones desde la matriz a través de la membrana²¹. *e)* Complejo V o F₀-F₁-ATP sintasa, cataliza la producción de ATP a partir de ADP y Pi; convierte el gradiente protónico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

transmembrana generado en la cadena respiratoria en energía química, al sintetizar ATP a partir del ADP²⁴.

El flujo de electrones se canaliza en reacciones de redox, con el oxígeno como aceptor final común del hidrógeno liberado. La energía producida en estas reacciones genera un potencial eléctrico y un gradiente de pH a través de la membrana interna. La energía liberada de estos procesos se utiliza para bombear protones de un lado a otro de la membrana en tres sitios específicos de la cadena, y el gradiente electroquímico resultante, de 1.1 voltios, se utiliza para sintetizar ATP en el último paso de la misma, es decir, a nivel del complejo V²¹.

La consecuencia de la disfunción de la cadena transportadora de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa, conduce inmediatamente a la limitación en la cantidad de ATP intracelular. Como se sabe, existen células en todos los tejidos de la economía; obviamente en todas ellas encontraremos mitocondrias, pues éstas son la maquinaria indispensable para la producción de energía intracelular. En función de ello, todos los tejidos del organismo pueden ser afectados como consecuencia de mutaciones del mtDNA; desde luego, los más susceptibles son aquellos con requerimientos energéticos más altos, como son los sistemas nervioso central, periférico, musculoesquelético y el corazón, entre otros^{16,25}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como fue comentado en el apartado previo, la distribución universal de las mitocondrias en los tejidos de la economía es responsable de la afección multisistémica y sincrónica de varios órganos y sistemas en un paciente determinado. Por lo tanto, una de las opciones diagnósticas en un paciente con manifestaciones multisistémicas y aparentemente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

independientes, debe incluir como posibilidad diagnóstica a las citopatías mitocondriales, entre otras entidades a considerar^{13,26}.

Una vez que existe la sospecha clínica, fundamentada en la anamnesis y exploración física, el médico tratante deberá iniciar su abordaje diagnóstico dirigido a sustentar o a descartar la presencia de una citopatía mitocondrial. El perfil bioquímico incluye acidosis láctica, elevación de CK y DHL. Mediante punción lumbar se demuestra acidosis del LCR, así como elevación de lactato e hiperproteíorraquia; ocasionalmente se documentan alteraciones hormonales (*v. gr.*, cortisol, FSH, LH, PRL, PTH y perfil tiroideo). Mediante electrocardiografía se pueden documentar trastornos del ritmo; ocasionalmente se han reportado alteraciones ecocardiográficas en gammagrama cardiaco, monitoreo del ritmo cardiaco durante 24 horas y prueba de esfuerzo^{25, 27, 28}. En relación con los estudios de imagen, los hallazgos reportados con más frecuencia son: gastroparesia detectada mediante serie esófago-gastro-duodenal; hipodensidad en sustancia blanca y como calcificaciones en ganglios basales, y sustancia blanca mediante tomografía computada. Finalmente, también ha sido documentada leucoencefalopatía mediante resonancia magnética²⁹.

Dentro de las citopatías mitocondriales primarias se han descrito varias presentaciones que con el transcurso del tiempo han sido corroboradas por diversos autores; por lo tanto, se consideran como presentaciones o fenotipos clásicos, los cuales serán descritos a continuación:

MIOPATÍA MITOCONDRIAL SIN AFECTACIÓN OCULAR

Este fenotipo tiene dos formas de presentación, la primera se caracteriza por su aparición en la etapa neonatal, por manifestarse por miopatía proximal progresiva, y por ser indistinguible de otras miopatías genéticas o adquiridas. El segundo tipo se manifiesta

como intolerancia al ejercicio. En ninguna de las dos existe oftalmoplejía o retinosis pigmentaria. La mayor parte de los casos de esta entidad son explicados por alteraciones en el DNA; sin embargo, existen reportes aislados en los que se ha documentado afectación al mtDNA³⁰.

Oftalmoplejía externa crónica progresiva

Su inicio es insidioso, en la edad adulta joven generalmente debuta con blefaroptosis y con paresia simétrica de los músculos extraoculares; suele cursar con miopatía proximal de instalación lenta, progresiva y ocasionalmente invalidante (CPEO por sus siglas en inglés), y el hallazgo de fibras rojas rasgadas es muy común³¹⁻³³. En la mayoría de los casos se trata de mutaciones esporádicas, que en ocasiones cursan con ablación heteroplásmica del mtDNA; se han descrito casos aislados de mutaciones puntuales de nucleótidos. Esta entidad representa el inicio de una gama que incluye oftalmoplejía externa crónica progresiva, Síndrome de Kearns-Sayre y Síndrome de Leigh (*vide infra*). En 1968 aparece el término “CPEO plus”, entidad clínica intermedia que inicia en la adolescencia e implica lesión en otros tejidos del organismo, además de las características clínicas de CPEO^{8, 31, 34}.

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

Se considera el segundo estadio de la oftalmoplejía externa crónica progresiva; inicia generalmente en la segunda década de la vida y se caracteriza por la tríada clásica de oftalmoplejía externa crónica progresiva, retinosis pigmentaria y alteraciones de la conducción cardíaca; de no existir esta última, se establece el diagnóstico con la presencia

de ataxia cerebelosa e hiperproteorraquia (proteínas en LCR > 100 mg/dL). Pueden coexistir en estos pacientes sordera, talla baja y demencia^{13,35}. El origen de este cuadro es esporádico y en 95% de los casos se han reportado ablaciones del mtDNA; en el resto se atribuye a duplicaciones del mtDNA^{10,36}. Según las series revisadas, la afectación cardíaca en Síndrome de Kearns-Sayre (SKS) oscila del 23-60%^{25,32}; éstas incluyen defectos en la conducción cardíaca de grado variable, engrosamiento, prolapso e insuficiencia mitral. Algunos autores documentan insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, síncope, paro cardiorrespiratorio e incluso muerte súbita^{27,37-39}.

El progreso de bloqueo bifascicular a bloqueo atrioventricular completo en la población general no supera el 6%⁴⁰, mientras que los pacientes que padecen Síndrome de Kearns-Sayre cursan con muerte súbita en 23% de los casos⁴¹. Al momento actual se desconoce qué porcentaje de esta última cifra estaría condicionada por progresión del bloqueo cardíaco. La colocación de un marcapaso como tratamiento de un bloqueo atrioventricular completo puede seguir dos modalidades: en el momento en que se documenta su existencia (generalmente precedida por síncope y lipotimias)^{25,42}, y la profiláctica^{37,43}. Algunos investigadores propugnan por la búsqueda de marcadores en el mtDNA como posibles predictores de un subgrupo de pacientes que eventualmente desarrollarán bloqueo atrioventricular²⁸.

SÍNDROME DE LEIGH

Es una encefalomiopatía que se manifiesta clínicamente en niños con una edad comprendida entre los seis meses y el primer año de vida. A partir de ese momento el desarrollo psicomotor se detiene y comienzan a perderse hitos madurativos previamente adquiridos. Cursan con atrofia óptica, oftalmoplejía, nistagmus, distonía, temblor, ataxia, signos piramidales y alteraciones respiratorias. Típicamente estos síntomas conducen a la

muerte en dos años, si bien el comienzo de la clínica puede ser más tardío y la progresión más lenta en los casos denominados como atípicos. Existe acidosis láctica y se observan lesiones simétricas y bilaterales en ganglios basales, tálamo, tronco cerebral y sustancia blanda en la RM de cráneo. Hay diferentes defectos que pueden manifestarse como Síndrome de Leigh; sin embargo, la mutación puntual del mtDNA en el nt 8993 es quizá la más frecuente, y cuando ésta es muy abundante (>90%) condiciona el Síndrome de Leigh; de otra manera, sólo determina la aparición del NARP (*vide infra*); por lo tanto, en una misma familia pueden coexistir dichas entidades. En todos los casos de mutaciones puntuales la herencia es matrilineal^{44,46}.

SÍNDROME MNGIE

Acrónimo que por su siglas en inglés significa Encefalomiopatía Mioneurogastrointestinal Mitochondrial (*Mitochondrial Neurogastrointestinal encephalomyopathy*). Las características fundamentales de esta entidad son la leucoencefalopatía y los síntomas gastrointestinales, entre los que destacan náusea, vómito, diarrea recurrente, alteración en la motilidad intestinal caracterizada por gastroparesia y pseudoobstrucción intestinal⁴⁷, aunque también se ha reportado incoordinación de los músculos del velo del paladar¹¹. Estos enfermos cursan además con oftalmoparesia, neuropatía periférica, hábito caquéctico, talla baja, diverticulosis y pérdida auditiva. La edad de presentación reportada es menor, tiene un rango amplio que va de la etapa neonatal hasta los 50 años; las manifestaciones iniciales suelen ser las gastrointestinales u oculares. Se ha descrito déficit parcial de la actividad de la COX y defectos en el complejo I; aunado a lo anterior, fueron reportadas ablaciones del mtDNA condicionantes de trastornos de comunicación intergenómica⁴⁴. El patrón de herencia es autosómico recesivo⁴⁸. Al momento actual no

existen indicadores clínicos o paraclínicos que orienten acerca del pronóstico de estos pacientes.

SÍNDROME MELAS

Esta citopatía generalmente inicia a cualquier edad, pero es más frecuente antes de los 45 años. Las letras que conforman las siglas señalan también las características principales de la enfermedad; los integrantes son epilepsia mioclónica, acidosis láctica y episodios apoplejiformes (MELAS)⁴⁹. Otros componentes del síndrome son miopatía, ataxia, cardiomiopatía, diabetes *mellitus*, retinosis pigmentaria, trastornos del túbulo renal proximal e hiperalaninemia⁵⁰. Los eventos isquémicos del SNC se acompañan de cefalea migrañosa y convulsiones cuyo sustrato enzimático es, al parecer, un incremento en la actividad de la succinato deshidrogenasa en las capas intramusculares arteriales⁵¹. La topografía de los infartos encefálicos es comúnmente occipital y parietal con predilección por la corteza⁵². La ataxia cerebelosa puede ser por años el heraldo de los infartos cerebrales. Histopatológicamente se acompaña de fibras rojas rasgadas, el análisis de mtDNA revela una mutación A3243G en 80% de los casos; la cual también ha sido reportada en SKS; sin embargo, su más reciente asociación relaciona su presencia en un paciente determinado con mayor riesgo de infartos cerebrales que cuando se origina en rearrreglos del mtDNA⁵⁰.

SÍNDROME MERRF

Síndrome caracterizado por epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y fibras rojas rasgadas (MERRF), a lo que además se puede agregar miopatía, síndrome cerebeloso y deterioro cognitivo; con menor frecuencia se ha reportado sordera, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad⁵⁰. Puede iniciar a cualquier edad, desde la adolescencia hasta la madurez. El componente epiléptico de la enfermedad puede ser de tipo mioclónico, focal o generalizado, aunque no se han descrito crisis comiciales tonico-clónicas⁵³. La repercusión electrofisiológica se evidenciará a través de un patrón difuso de ondas amplias en el EEG u ondas gigantes en los potenciales evocados somáticos o sensoriales. La mutación A8344G es la responsable de 80-90% de los casos⁵⁴. También se han descrito algunos síndromes de sobreposición que involucran al Síndrome de MERRF y MELAS/CPEO, así como MERRF y Síndrome de Leigh^{53,55}.

SÍNDROME LHON

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se caracteriza por pérdida aguda o subaguda de la visión debida a atrofia óptica bilateral severa. Puede asociarse a otras manifestaciones tales como hiperreflexia, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica o anomalías de la conducción cardíaca, como el Síndrome de preexcitación⁵³. Suele manifestarse entre los 18 y los 30 años, y tiene una penetrancia mayor en sujetos del género masculino^{44,55}.

El estudio genético revela la posible asociación de este Síndrome con las siguientes alteraciones genéticas: sustitución de G por A en el nt 11778 del gen del ND4 que codifica la subunidad del complejo I, se han descrito también otras 11 mutaciones puntuales en otros genes estructurales del mtDNA^{9,56-59}. Varias características del LHON han quedado sin

respuesta, tales como la predominancia por afección al género femenino y las consecuencias bioquímicas de cada mutación. Con respecto a estos dos últimos apartados se ha postulado la posible asociación de la existencia de un gen nuclear ligado al X, pero no se ha logrado documentar⁶⁰.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SÍNDROME NARP

Esta palabra, por sus siglas en inglés, codifica a la enfermedad denominada neuropatía sensitiva con ataxia y retinopatía pigmentaria (NARP). Presenta un patrón de herencia materna y cursa con retraso del desarrollo, crisis comiciales, demencia y debilidad proximal. El inicio de los síntomas suele ocurrir en el adulto joven y el curso es lentamente progresivo. La acidosis láctica no es muy constante. La biopsia muscular muestra atrofia y fibras rojas rasgadas. Genéticamente se asocia con una mutación en la posición nt 8993 del gen de la subunidad 6 de la ATPasa (complejo V de la cadena respiratoria). También se ha descrito la ocurrencia de Síndrome de Leigh y NARP en una misma familia, en donde el NARP representaría la manifestación oligosintomática de la mutación⁶¹.

SÍNDROME DE INTOLERANCIA AL EJERCICIO ASOCIADO A MUTACIONES EN EL CITOCROMO *b* DEL mtDNA

Síndrome descrito recientemente por Andreu y cols, se caracteriza por inicio en la primera década de la vida, curso insidioso de intolerancia al ejercicio que progresa hasta la aparición de fatiga con actividades cotidianas e, incluso, se desencadena con la masticación; se acompaña de debilidad facial y no cursa con ptosis u oftalmoparesia. Se

asocia con Síndrome de Wolf-Parkinson-White y ninguno de los 5 casos reportados presentó afectación multisistémica⁴.

HISTOPATOLOGÍA

En cuanto a la confirmación histopatológica, el diagnóstico se sustenta en la identificación de fibras rojas rasgadas mediante la tinción del tricómico de Engel o modificado de Gomori; dichas fibras representan mitocondrias anómalas con distribución subsarcolémica. Alternativamente, de tener acceso a los mismos, se pueden realizar estudios histoquímicos a través de los que se demuestran déficits de succinato-deshidrogenasa y de la citocromo *c* oxidasa. Mediante inmunohistoquímica se utilizan anticuerpos dirigidos contra subunidades mitocondriales. La microscopía electrónica de transmisión permite identificar cambios ultraestructurales, tales como mitocondrias gigantes con distribución subsarcolémica con morfología en C, U y O; asimismo, se pueden identificar inclusiones paracrystalinas tipo I (localizadas en el interior de las crestas mitocondriales de morfología tubular y con distribución paralela "en estacionamiento") y II (localizadas en el espacio intermembranal y de forma rectangular). El diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis de mtDNA, lo cual implica la identificación de ablaciones o mutaciones puntuales en músculo, linfocitos y folículos pilosos mediante el empleo de sondas de mtDNA o, en algunos pacientes, determinación de una mutación atípica utilizando el secuenciamiento del mtDNA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO II

Puede decirse que la diferencia más sobresaliente entre los hombres de ciencia y los demás profesionales es que los primeros aceptan su ignorancia y parten de ella para realizar sus trabajos y observaciones, mientras que los segundos basan sus actividades en los conocimientos que ya poseen o creen poseer.

Ruy Pérez Tamayo

JUSTIFICACIÓN

En un hospital de tercer nivel de atención un subgrupo de enfermos inicialmente considerados como portadores de Miastenia gravis, distrofia óculo-faríngea o Síndrome de Marfan, que han tenido un curso atípico en la evolución de la enfermedad y en la respuesta a la terapéutica, en realidad padecen alguno de los fenotipos clásicos del grupo heterogéneo de enfermedades de la fosforilación oxidativa o citopatías mitocondriales. Por tanto es necesario establecer los lineamientos generales adecuados para el abordaje clínico que permitan establecer correctamente el diagnóstico más certero.

Consideramos que el diagnóstico expedito y la subsecuente clasificación de estos pacientes permitirán un mejor conocimiento de la evolución y pronóstico de dichos padecimientos, lo cual servirá para la ulterior planeación de ensayos clínicos controlados que lleven a establecer esquemas terapéuticos científicamente comprobados. Por otra parte, ello evitaría exponer a pacientes con citopatías mitocondriales al uso crónico de medicamentos no precisamente inocuos, tales como prednisona o piridostigmina, o a someterlos a procedimientos invasivos que podrían poner en peligro su vida o integridad ya que, de acuerdo a reportes aislados de nuestra institución se ha practicado timentomía por el diagnóstico equívoco de Miastenia gravis aparentemente refractaria, cuando en realidad se ha tratado de alguna variante de las citopatías mitocondriales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

PRIMARIO:

Conocer las características clínicas de los fenotipos clásicos de citopatías mitocondriales en un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México el cual es, potencialmente, destino final de atención de la población nacional atendida por la Secretaría de Salud en el rubro de padecimientos que atañen a la medicina interna.

SECUNDARIOS:

Diseñar un algoritmo que permita establecer el diagnóstico con un alto índice de exactitud en los pacientes portadores de citopatías mitocondriales. Dicho algoritmo debe cumplir con varios requisitos: ser aplicable incluso en hospitales de segundo nivel de atención, es decir, en la mayoría de los hospitales regionales de los tres sistemas de atención sanitaria de nuestro país (IMSS, ISSSTE y SSa); tener un costo operativo asequible para los sistemas de salud mexicanos; determinar si existe algún marcador clínico o paraclínico con significancia estadística para predecir el pronóstico de estos pacientes y, por último, ser lo suficientemente sencillo para facilitar el proceso diagnóstico y de clasificación de las citopatías mitocondriales.

METODOLOGÍA

Fueron estudiados todos aquellos pacientes referidos a la consulta externa de la clínica de citopatías mitocondriales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), ante la sospecha de padecer una enfermedad diferente a la considerada inicialmente: distrofia oculo-faríngea, Miastenia gravis o Síndrome de Marfan, toda vez que hubo refractariedad al tratamiento y no cursaron con la evolución comúnmente descrita.

Este estudio puede definirse como una serie de casos⁶², cuyo seguimiento comprende de noviembre de 1995 a mayo de 2002. La evaluación clínica inicial fue realizada por el médico sustentante de la presente tesis, la cual consistió en una anamnesis dirigida y exploración física general con énfasis en los sistemas neurológico, cardiovascular, digestivo y musculoesquelético. También fueron realizadas exploraciones complementarias, realizadas por especialistas en las áreas de oftalmología, otorrinolaringología (ORL) y psicología. Desde el punto de vista oftalmológico se buscaron intencionadamente ptosis palpebral, oftalmoplejía externa crónica progresiva, manifestaciones de nictalopia y retinosis pigmentaria⁶³. El especialista en ORL investigó disfonía, disfución tubaria e hipoacusia⁶⁴. El departamento de psicología evaluó el cociente intelectual y se efectuó un tamizaje para diagnosticar o descartar depresión⁶⁵.

Aunado a lo anterior, se solicitaron paraclínicos laboratoriales que incluyeron citología hemática, urianálisis, determinación sanguínea de los siguientes parámetros: glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, lactato, deshidrogenasa láctica, creatinfosfoquinasa, carotenos, sodio, cloro, potasio, magnesio y fósforo; determinaciones hormonales: cortisol matutino, hormona estimulante del foliculo, hormona luteinizante, prolactina, hormona paratiroidea en molécula intacta, tiroxina, captación de tiroxina, tironina, hormona estimulante de tiroides y tiroglobulina; estudio gasométrico arterial, y análisis del líquido

cefalorraquídeo (pH, glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica, lactato, celularidad, tinción de Gram y cultivos).

Los paraclínicos de gabinete incluyeron electrocardiograma de superficie, ecocardiograma transtorácico, monitoreo electrocardiográfico de 24 horas, prueba de esfuerzo, gammagrama cardíaco, pruebas de función respiratoria, audiometría, evaluación de campos visuales, electroencefalograma, electromiografía, velocidad de conducción nerviosa, potenciales evocados (sensitivos, motores, auditivos y visuales), y electrorretinograma. Es necesario precisar que en aquellos casos en los que hubo progresión significativa del bloqueo cardíaco, también se efectuó estudio electrofisiológico endocavitario. Dentro de los paraclínicos radiológicos se practicaron los siguientes: serie esófago-gastro-duodenal, tomografía computada y resonancia magnética de cráneo. Sin embargo, esta información forma parte de otro proyecto, por lo que no será reportada en el presente trabajo.

Con respecto a la confirmación diagnóstica, además de sustentarse en criterios diagnósticos establecidos y en la evolución clínica atípica (pacientes con una evolución escasamente sintomática, o que se comportaron refractarios a todas las formas de tratamiento de Miastenia gravis, o bien, en quienes se excluyeron los diagnósticos de Síndrome de Marfan o distrofia óculo-faríngea), ésta se corroboró por los hallazgos a la exploración física e identificación de fibras rojas rasgadas a la microscopía de luz, en todos los casos aquí reportados, en muestras de músculo estriado teñido con tricrómico de Engel^{66,67}. En casos en los que se contó con la biopsia de músculo estriado en "fresco", se realizó también análisis ultraestructural mediante microscopía electrónica de transmisión y solamente en 2 casos se cuenta con el estándar de oro diagnóstico de las citopatías mitocondriales, el mtDNA⁶⁸.

A pesar de los esfuerzos por parte de los autores y del grupo multidisciplinario que colaboró, es necesario anotar que desafortunadamente no se pudieron coleccionar todas las variables previamente citadas en la totalidad de los pacientes. Las razones son muy diversas e incluyen factores de índole económico, logística (por ejemplo, en el Instituto no se

contó con determinación de lactato en sangre o LCR sino hasta 1999), negatividad de los pacientes a someterse a toma de muestras y cuestiones de índole ética. Con respecto a este último apartado es importante resaltar que en aquellos pacientes que contaban con biopsia de músculo estriado incluido en un bloque de parafina como parte de la evaluación diagnóstica previa, dicha muestra fue utilizada para el estudio de la pieza y la búsqueda intencionada de fibras rojas rasgadas.

Todas las determinaciones laboratoriales fueron realizadas en el laboratorio central del INCMNSZ; la evaluación de los electrocardiogramas fue llevada a cabo por un cardiólogo con experiencia en arritmias que labora en la misma Institución. Aquellos casos en los que hubo progresión del bloqueo cardiaco, fueron discutidos por un panel de expertos en cardiología conformado por especialistas del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y del INCMNSZ; este panel fue el que finalmente decidió si un paciente determinado era tributario a ser sometido a un estudio electrofisiológico cardiaco endocavitario y, en caso de ameritarlo, proceder a la colocación de marcapaso. Los resultados fueron codificados nominalmente, excepto en el estudio electrofisiológico endocavitario en el que las variables continuas.

La electromiografía, velocidad de conducción nerviosa, prueba de Jolly y los potenciales evocados somáticos (motores, sensitivos, auditivos del tallo cerebral y visuales) fueron realizados en el Departamento de Neurofisiología de nuestro Instituto e interpretados por un neurólogo especializado en electrofisiología. La electromiografía de fibra única se realizó en el Hospital ABC y la interpretación de la misma fue efectuada por un especialista en éste método. Los resultados de las evaluaciones fueron codificadas como positivas o negativas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Toda la información demográfica, clínica, laboratorial y de gabinete fue obtenida de los expedientes clínicos del INCMNSZ y los datos fueron capturados por el sustentante de esta tesis mediante la utilización del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Debido al pequeño tamaño muestral todas las variables continuas fueron reportadas en medianas y rangos intercuantiles. Las variables laboratoriales y de gabinete fueron consolidadas nominalmente (valores bajos, normales y altos; o positivo y negativo, según el caso). Todas las variables fueron exploradas para buscar asociación estadísticamente significativa con la variable de desenlace, el *status* vital de los pacientes (vivo o finado), mediante la prueba de Ji-cuadrada; se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando en algunas de las celdas de una tabla de 2x2, los valores esperados eran ≤ 5 . Las variables que resultaron con significancia estocástica fueron introducidas en un modelo multivariado de regresión logística binaria, con la finalidad de identificar variables predictoras de mortalidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO III

La ciencia es la progresiva aproximación del hombre al mundo real.

Max Planck

RESULTADOS

En total se reunieron 23 pacientes, cuya distribución por género (M: masculino, F; femenino) de manera global y para cada uno de los grupos, así como la mediana de edad de inicio y la latencia diagnóstica real e institucional se muestran en la Tabla 1. La variante que inició a más temprana edad fue la MERRF, mientras que en la MNGIE fue más tardío. La mediana de dilación entra la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 188.9 meses (15.7 años); en tanto, la mediana del tiempo necesario para diagnosticar cualquier variante de este grupo de enfermedades en los pacientes desde su ingreso en nuestro Instituto hasta su clasificación definitiva, fue de 18.5 meses (1.5 años).

Tabla 1. Datos demográficos*

Variable	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	Mediana de edad inicio† (R. I.)‡	Mediana de latencia diagnóstica real§ (R. I.)‡	Mediana de latencia diagnóstica institucional§ (R. I.)‡
CPEO	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (34.8)	16.0 (12.0–34.5)	186.6 (54.3–285.1)	19.6 (7.7–153.2)
SKS	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (34.8)	8.5 (8.0–15.0)	225.8 (144.1–272.9)	47.8 (1.8–100.1)
MNGIE	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (26.1)	16.5 (11.5–20.0)	50.9 (24.8–246.1)	0.9 (0.4–13.6)
MERRF	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (4.30)	6.00 (*)	362.8 (*)	131.8 (*)
Total	11 (47.8)	12 (52.2)	23 (100.0)	15.0 (8.0–20.0)	188.9 (52.7–267.8)	18.5 (1.5–107.1)

*: Debido al redondeo, los porcentajes pueden no totalizar 100

†: Mediana de edad de inicio expresado en años

§: Mediana de latencia diagnóstica real e institucional, expresada en meses

‡: R. I.: Rango intercuartil expresado en meses

*: No se pudo obtener no se pudo obtener rango intercuartil debido a que la muestra fue solamente de un paciente

Al momento de finalizar la recolección de datos cinco pacientes (21.7%) habían fallecido; todos los pacientes pertenecían al fenotipo del Síndrome de MNGIE (Tabla 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Llama la atención que la causa de la muerte en los cinco pacientes fue la pseudoobstrucción intestinal (100.0%) y que tres de ellos cursaron además con sangrado del tubo digestivo bajo (60.0%); sin embargo, en ninguno pudo obtenerse diagnóstico etiológico antes de la muerte ni fue posible realizar la necropsia.

Tabla 2. Pacientes finados al momento del cierre del estudio

Variable	M n (%)	F n (%)	Total n (%)
CPEO	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/8 (0.0%)
SKS	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/8 (0.0%)
MNGIE	3/4 (75.0%) †	2/2 (100.0%) †	5/6 (83.3%) †
MERRF	•	0/1 (0.0%)	0/0 (0.00%)
Total	3/11 (27.3%)	2/12 (16.7%)	5/23 (21.7%)

†: Las cifras porcentuales se obtuvieron en función de los resultados de cada grupo

Si consideramos a toda la muestra estudiada tenemos que el síntoma inicial más frecuente fue la ptosis palpebral; solamente en el Síndrome de MNGIE el síntoma heraldo, la pseudoobstrucción intestinal, resulto diferente (Tabla 3). Sin embargo, hay que tener en consideración que esta variable está supeditada al sesgo de memoria, pues dicho parámetro fue obtenido mediante anamnesis.

Tabla 3. Tipo y edad de aparición del síntoma inicial en los pacientes portadores de citopatías mitocondriales según fenotipos clínicos clásicos

Variable	Síntoma inicial	n/T (%)	Edad de inicio Mediana† (R. I.)‡
CPEO	Ptosis	6/8 (75.0)	16.0 (14.0–34.0)
SKS	Ptosis	8/8 (100.0)	14.0 (8.3–16.5)
MNGIE	Pseudoobstrucción intestinal	2/6 (33.33)	10.5 (1.0–20.0)
MERRF	Ptosis	1/1 (100.0)	6.00 (•)
Total	Ptosis	17/23 (73.9)	15.0 (8.5–18.5)

n: Número de pacientes con el síntoma

T: Total de la muestra

•: Porcentaje

†: Mediana de edad de inicio expresada en años

‡: Rango intercuartilar expresado en años

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Contrasta con lo anterior el que al momento del diagnóstico, si se considera a las citopatías de manera global, la manifestación detectada con mayor frecuencia sea la fatiga, mientras que para los Síndromes de Kearns-Sayre y CPEO lo sea la oftalmoplejía (Figura 1). Asimismo, en los pacientes con Síndrome de MNGIE la pseudoobstrucción intestinal fue el síntoma más frecuente; por otra parte, en la MERFF lo fue la palpitación (Tabla 4).

Tabla 4. Síntoma con mayor prevalencia al momento del diagnóstico y edad promedio de aparición

Variable	Síntoma(s) prevalente al diagnóstico	n/T	%	Mediana de edad de inicio del síntoma (R. I.) ‡
CPEO	Oftalmoplejía, ptosis, fatiga y debilidad	6/8	75.00	19.0 (16.5–35.5)
SKS	Oftalmoplejía y ptosis	8/8	100.00	12.5 (8.26– 16.5)
MNGIE	Pseudoobstrucción intestinal	6/6	100.00	19,5 (13.0– 20.5)
MERRF	Epilepsia y palpitaciones	1/1	100.00	22 (*)
Total	Fatiga	19/23	82.6	20.0 (15.0–27.0)

n: Número de pacientes con el síntoma

T: Total de la muestra

‰: Porcentaje

‡ Rango intercuartil expresado en años

* : No se pudo obtener el rango intercuartil debido a que la muestra fue de un paciente

Cuando pasamos al apartado de exploración física, contrario a lo exótico que pudiesen resultar estas patologías para el clínico promedio, tenemos hallazgos que resultan explícitos desde la inspección (Tabla 5), en donde las características más frecuentes fueron la oftalmoplejía y la facies Hutchinsoniana (Figura 2)⁶⁹. Los hallazgos somatométricos pueden observarse en la Tabla 6. Los hallazgos físicos encontrados al considerar los diferentes fenotipos clínicos de manera independiente, presentaron variaciones; estos datos se muestran de la Tabla 7 a la 10 (Figura 3a y 3b).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 5. Hallazgos físicos en los pacientes con citopatía mitocondrial independiente de los subgrupos de fenotipos clínicos clásicos

Variable	n (T)	%
Oftalmoplejía	18 (23)	78.26
Facies Hutchinsoniana	16 (23)	69.57
Fuerza muscular disminuida	13 (23)	56.52
Retinosis pigmentaria	9 (23)	39.13
Voz nasal	9 (23)	39.13
Ataxia	6 (23)	26.09
Dismetría	6 (23)	26.09
Disdiadocinesia	4 (23)	17.39
REM disminuidos	4 (23)	17.39
Sensibilidad	3 (23)	13.04

n: Número de pacientes con el síntoma

T: Total de la muestra

%. Porcentaje

REM: Reflejos de estiramiento muscular

Tabla 6. Características somatométricas de los pacientes que padecen citopatías mitocondriales.

Variable	n	Peso [¶]	Talla [§]	Peso Ideal [¶]	IMC
		Mediana (R. I.) †	Mediana (R. I.) †	Mediana (R. I.) †	Mediana (R. I.) †
CPEO	8	63.00 (47.13–76.50)	1.55 (1.51–1.66)	52.40 (49.03–63.04)	23.48 (21.01–28.45)
SKS	8	48.75 (34.75–65.75)	1.54 (1.48–1.66)	50.66 (47.26–63.01)	19.69 (14.06–26.61)
MNGIE	6	38.00 (31.75–43.25)	1.62 (1.53–1.66)	59.78 (52.82–62.05)	14.37 (11.67–18.71)
MERRF	1	50 (*)	1.48 (*)	47.09 (*)	22.83 (*)
Total	23	48.50 (37.00–66.00)	1.55 (1.50–1.65)	53.14 (48.38–61.86)	20.95 (15.06–24.49)

¶: Peso expresado en kilogramos

§: Talla expresada en metros

†: R. I. significa rango intercuartilar

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 7. Hallazgos físicos en los pacientes con síndrome de CPEO

Variable	n (T)	%
Oftalmoplejía y ptosis	5 (8)	62.50
Habitus mesomórfico	5 (8)	62.50
Facies Hutchinsoniana	4 (8)	50.00
Fuerza muscular disminuida	3 (8)	37.50
REM disminuidos	2 (8)	25.00
Voz nasal	1 (8)	12.50
Dismetría	1 (8)	12.50
Disdiadococinesia	0 (8)	0.00
Ataxia	0 (8)	0.00
Retinosis pigmentaria y nictalopia	0 (8)	0.00
Parestesias	0 (8)	0.00

n: Número de pacientes con el síntoma

T: Total de la muestra

#: Porcentaje

Tabla 8. Hallazgos físicos en los pacientes con síndrome de Kearns-Sayre

Variable	n (T)	%
Facies Hutchinsoniana	8 (8)	100.00
Oftalmoplejía y ptosis	8 (8)	100.00
Retinosis pigmentaria	7 (8)	87.50
Nictalopia	6 (8)	75.00
Voz nasal	6 (8)	75.00
Habitus caquéctico	4 (8)	50.00
Fuerza muscular disminuida	4 (8)	50.00
Ataxia	3 (8)	37.50
Disdiadococinesia	2 (8)	25.00
Dismetría	2 (8)	25.00
REM disminuidos	2 (8)	25.00
Parestesias	0 (8)	0.00

n: Número de pacientes con el síntoma

T: Total de la muestra

#: Porcentaje



Tabla 9. Hallazgos físicos en los pacientes con síndrome de MNGIE

Variable	n (T)	%
Habitus caquéctico	5 (6)	83.33
Fuerza muscular disminuida	5 (6)	83.33
Oftalmoplejía y ptosis	4 (6)	66.66
Facies Hutchinsoniana	3 (6)	50.00
Ataxia	3 (6)	50.00
Dismetría	3 (6)	50.00
Disdiadococinesia	3 (6)	50.00
Retinosis pigmentaria	2 (6)	33.33
Nictalopia	2 (6)	33.33
Voz nasal	2 (6)	33.33
Parestesias	2 (6)	33.33
REM disminuidos	2 (6)	33.33

n: Número de pacientes con el sintoma

T: Total de la muestra

%; Porcentaje

Tabla 10. Hallazgos físicos en los pacientes con síndrome de MERRF

Variable	n (T)	%
Facies Hutchinsoniana	1	100.00
Oftalmoplejía	1	100.00
Parestesias	1	100.00
Habitus mesomórfico	1	100.00
Retinosis pigmentaria	0	0.00
Nictalopia	0	0.00
Voz nasal	0	0.00
Fuerza muscular disminuida	0	0.00
REM disminuidos	0	0.00
Ataxia	0	0.00
Dismetría	0	0.00
Disdiadococinesia	0	0.00

n: Número de pacientes con el sintoma

T: Total de la muestra

%; Porcentaje

En lo que se refiere al habitus exterior^{70, 71}, llama la atención que del total de pacientes con citopatías mitocondriales, 43.48% fueron caquécticos (Tabla 11).

Tabla 11. Habitus exterior en pacientes con citopatías mitocondriales en forma global y por fenotípico clínico clásico

Variable	Caquéctico n (%)†	Mesomórfico n (%)†	Endomórfico n (%)†	Total n (%)‡
CPEO	1 (12.50)	6 (75.00)	1 (12.50)	8 (34.78)
SKS	4 (50.00)	3 (37.50)	1 (12.50)	8 (34.78)
MNGIE	5 (83.33)	1 (16.67)	0 (0.00)	6 (26.09)
MERRF	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (4.35)
Total	10 (43.48)	11 (47.83)	2 (8.70)	23 (100.00)

n: Número de pacientes con el síntoma

%: Porcentaje

†: La cifra porcentual se refiere al valor dentro del grupo diagnóstico

‡: La cifra porcentual se refiere al valor entre los diferentes grupos diagnósticos

Aún dentro del apartado de exploración física, tanto la evaluación de la fuerza muscular y de los reflejos de estiramiento muscular fueron evaluados en el grupo de pacientes incluidos en el estudio. La escala de evaluación de la fuerza muscular utilizada fue la siguiente: 0, parálisis completa; 1, contracción mínima; 2, movimientos activos en un solo plano (no se logra vencer la fuerza gravitacional); 3, contracciones musculares débiles que vencen gravedad; 4, movimientos activos que vencen la gravedad y la resistencia aplicada; y 5, fuerza muscular normal⁷². En cuanto a los reflejos de estiramiento muscular se utilizó la siguiente tabla: 0, abolidos; 1, disminuidos; 2, normales; 3, exaltados; y 4, clonus^{73, 74}. Como se puede observar en la tabla 12, la fuerza muscular en 95.65% de los pacientes portadores de citopatías mitocondriales fue prácticamente normal; esta misma tendencia se mantuvo al analizar la información por subgrupos. Contrasta con lo anterior el hecho de que 95.46% del total de la población estudiada tuvo REM (Reflejos de Estiramiento Muscular) catalogados como normales o disminuidos; solamente un paciente se encontró arrefléctico. Al igual que en el apartado de fuerza muscular, esta tendencia se mantuvo en el análisis por subgrupos diagnósticos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 12. Fuerza muscular en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	0/5+ n (%)	1/5+ n (%)	2/5+ n (%)	3/5+ n (%)	4/5+ n (%)	5/5+ n (%)	Total n (%)
CPEO	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (37.50)	5 (62.50)	8 (34.78)
SKS	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (50.00)	4 (50.00)	8 (34.78)
MNGIE	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (16.66)	4 (66.68)	1 (16.66)	6 (26.09)
MERRF	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (4.35)
Total	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	12 (52.17)	10 (43.48)	100 (100.00)

n: Número de pacientes con el síntoma

%: Porcentaje

Escala utilizada: 0/5+; a 5/5+ (British Medical Research Council, 1978)

Tabla 13. Reflejos de estiramiento muscular en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	0/4+ n (%)	1/4+ n (%)	2/4+ n (%)	3/4+ n (%)	4/4+ n (%)	Total n (%)
CPEO	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (34.78)
SKS	0 (0.00)	2 (25.00)	6 (75.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (34.78)
MNGIE	1 (16.66)	1 (16.66)	4 (66.68)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (26.09)
MERRF	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.35)
Total	1 (4.35)	3 (13.04)	19 (82.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	23 (100.00)

n: Número de pacientes con el síntoma

%: Porcentaje

Escala utilizada: 0/4+ a 4/4+, *vide supra*

Los parámetros laboratoriales obtenidos en los pacientes con citopatías mitocondriales se muestran en las tablas 14, 15 y 16. Dentro de las determinaciones séricas destacan las cifras elevadas de lactato sérico en todos los fenotipos clínicos clásicos, siendo el Síndrome de MNGIE en donde se observó la cifra más alta (mediana 3.70 mmol/L, R. I. 11.70–4.45); la deshidrogenasa láctica sólo se encontró elevada en el grupo portador de SKS (mediana 203.0 UI/L, R. I. 137–277.3); el único paciente de nuestra serie con Síndrome de MERRF tuvo una cifra muy alta en la creatinfosfoquinasa (510 UI/L). En cuanto a los parámetros gasométricos destaca un déficit de base en todos los fenotipos clínicos clásicos, siendo el CPEO donde se encontró el mayor déficit (mediana -3.2, R. I. -6.9 – -2.4). La saturación de oxígeno sólo resultó disminuida en el grupo de enfermos con Síndrome de MNGIE. El resto de los parámetros séricos y gasométricos reportados en la tabla 14 fueron normales o limitrofes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 14. Hallazgos laboratoriales en pacientes con citopatías mitocondriales*

Variable	Valores de referencia	CPEO Mediana (R. I.)†	n ¹	SKS Mediana (R. I.)†	n ²	MNGIE Mediana (R. I.)†	n ³	MERRF Mediana (R. I.)†	n ⁴	Total Mediana (R. I.)†	n ⁵
Lactato	0,5-2,2 mmol/L	2,40 (1,10-2,70)	7	2,75 (1,88-3,03)	8	3,70 (1,70-4,45)	5	*	0	2,70 (1,70-3,55)	30
DHL	109-197 U/L	164,0 (144,5-235,3)	8	203,0 (137,0-277,3)	8	180,0 (155,3-200,3)	6	198,0 (*)	1	178,0 (152,0-228,0)	23
CPK	37-263 U/L	207,5 (103,5-421,8)	8	148,5 (92,8-217,0)	8	99,5 (78,0-329,0)	6	510,0 (*)	1	167,0 (91,0-348,0)	23
Carotenos	89-282 mg/dL	121,0 (107,0-150,0)	7	140,5 (116,0-176,0)	8	83,0 (66,5-126,5)	5	*	0	120,0 (90,3-154,3)	30
Glucosa	65-103 mg/dL	83,5 (81,3-96,0)	8	99,5 (84,5-124,5)	8	93,5 (78,0-102,0)	6	92,0 (*)	1	92,0 (82,0-106,0)	23
Creatinina	0,6-1,2 mg/dL	0,70 (0,44-1,05)	8	0,65 (0,50-0,88)	8	0,70 (0,55-0,80)	6	0,30 (*)	1	0,70 (0,50-0,80)	23
BUN	8-22 mg/dL	12,0 (11,0-20,0)	8	13,5 (12,0-24,6)	8	14,5 (7,25-18,05)	6	8,0 (*)	1	13,0 (11,0-18,0)	23
Ac. úrico	2,9-8,9 mg/dL	5,43 (4,10-6,80)	8	4,60 (3,75-6,00)	8	4,40 (3,50-5,23)	6	5,40 (*)	1	5,00 (3,80-5,70)	23
Na	135-147 mEq/L	139,4 (138,3-141,5)	8	138,5 (136,5-140,8)	8	140,0 (138,6-142,5)	6	139,0 (*)	1	139,0 (138,0-141,4)	23
K	3,5-5,0 mEq/L	4,39 (3,92-4,66)	8	4,13 (3,75-4,55)	8	4,17 (3,88-4,66)	6	3,73 (*)	1	4,20 (3,89-4,60)	23
Cl	97-111 mEq/L	105,0 (101,9-109,0)	8	107,0 (102,6-109,9)	8	104,5 (97,7-106,8)	6	110,0 (*)	1	106,0 (101,5-109,9)	23
Ca	9,5-11,2 mg/dL	9,55 (8,48-10,08)	8	9,70 (9,60-9,97)	8	9,15 (8,58-9,53)	6	9,60 (*)	1	9,60 (9,00-9,90)	23
Mg	1,7-2,8 mg/dL	2,00 (2,00-2,14)	7	2,05 (2,00-2,10)	8	2,05 (1,62-2,23)	6	1,50 (*)	1	2,00 (2,00-2,11)	22
PO ₄	2,2-4,3 mg/dL	4,18 (3,73-4,75)	8	3,70 (3,10-4,00)	7	3,76 (1,85-4,77)	6	3,80 (*)	1	3,81 (3,48-4,60)	22
GA pH	7,35-7,45	7,43 (7,41-7,44)	8	7,40 (7,37-7,42)	4	7,36 (7,34-7,42)	4	7,46 (*)	1	7,420 (7,360-7,435)	17
GA PCO ₂	30-40 mmHg	30,6 (28,5-34,9)	8	32,0 (30,78-33,15)	4	40,1 (35,5-46,4)	4	27,1 (*)	1	31,1 (29,6-36,6)	17
GA PO ₂	55-80 mmHg	75,9 (64,8-77,4)	8	73,1 (66,6-74,9)	4	62,4 (42,9-92,7)	4	72,4 (*)	1	73,2 (63,8-76,3)	17
GA ABE	±2	-3,2 (-4,25--1,10)	8	-3,1 (-6,9--2,4)	4	-3,0 (-5,4-0,1)	4	-2,6 (*)	1	-3,0 (-4,8--1,4)	17
GA HCO ₃	18-23 mEq/L	21,25 (18,90-22,85)	8	20,4 (18,1-20,6)	4	21,9 (17,9-21,2)	4	19,3 (*)	1	20,4 (19,0-22,7)	17
Sat O ₂ (%)	90-96 %	95,0 (93,1-96,4)	8	94,2 (89,5-94,9)	4	88,7 (72,3-96,5)	4	95,8 (*)	1	94,6 (92,1-95,8)	17

*: Todos los parámetros gasométricos fueron obtenidos a una FIO₂ de 21% a 1845m sobre el nivel del mar y temperatura corporal de 37,5°C.

n¹: Total de la muestra estudiada CPEO; n²: Total de la muestra SKS; n³: Total de la muestra MNGIE; n⁴: Total de la muestra MERRF; n⁵: Gran total

†: Rango intercuartil expresado en años

*: Ausencia de información en mediana o en rango intercuartil

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En cuanto a las determinaciones hormonales, resalta la elevación de la paratohormona en los pacientes portadores del CPEO (mediana 61.8 pg/mL, R. I. 33.6–75.1). En relación con el perfil tiroideo podemos señalar que los pacientes que padecían el Síndrome de MNGIE mostraron disminución de captación de T_3 (CT_3), triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) con TSH y tiroglobulina normales (Tg), lo cual no se documentó en el resto de los pacientes. El resto de los valores se encontraron dentro de rangos normales o límites (Tabla 15).

Finalmente hay que señalar que en los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue en donde se detectaron anomalías más consistentemente al considerar aisladamente los diferentes fenotipos clínicos clásicos (Tabla 16). El pH en LCR tuvo una elevación franca al considerar las citopatías globalmente (mediana 7.855, R. I. 7.693 – 8.000), aunque hay que destacar que la mayor elevación se presentó en el SKS (mediana 8.000, R. I. 7.633 – 8.005). Las microproteínas totales en el LCR también se elevaron de manera global (mediana 56.5 mg/dL, R. I. 33.5 – 77.0), pero en este caso la elevación máxima se presentó en dos grupos, a saber el SKS (mediana 67.0 mg/dL, R. I. 55.0) y el Síndrome de MNGIE (mediana 67.0 mg/dL, R. I. 17.5 – 183.3). En lo tocante a la deshidrogenasa láctica en LCR, ésta sólo se incrementó en el SKS (mediana 23.50 UI/L, R. I. 11.25 – 49.75). El lactato cuantificado en LCR mostró también una elevación global (mediana 2.5 mmol/L, R. I. 1.6 – 3.1); nuevamente la mayor elevación se registró en el SKS (mediana 3.1 mmol/L, R. I. 2.8 – 3.2). El resto de parámetros laboratoriales no mostraron alteraciones o fueron límites. Todas las determinaciones fueron obtenidas en el laboratorio de nuestra institución⁷⁵⁻⁷⁷.

Tabla 15. Determinaciones hormonales en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Valores de referencia	CPFO Mediana (R. I.)†	n [‡]	SKS Mediana (R. I.)†	n [‡]	MNGIE Mediana (R. I.)†	n [‡]	MERRF Mediana (R. I.)†	n [‡]	Total Mediana (R. I.)†	n [‡]
Cortisol	70-250 ng/mL	110.7 (81.0-200.0)	7	177.5 (103.2-279.9)	6	184.0 (146.1-211.3)	6	*	0	155.7 (105.8-227.0)	19
FSH	1-20 mIU/mL	4.6 (2.8-21.3)	7	7.2 (5.2-12.9)	7	7.3 (1.1-12.5)	5	*	0	6.05 (2.8-12.9)	19
LH	3-30 mIU/mL	3.5 (3.0-12.6)	7	8.3 (3.1-16.0)	6	4.9 (1.3-7.2)	5	*	0	4.5 (2.8-11.6)	18
PRL	40-650 µU/mL	233.0 (124.0-245.0)	7	167.3 (117.8-187.8)	4	239.2 (144.1-434.3)	4	*	0	192.8 (138.6-245.0)	15
PTH	6-33 pg/mL	61.8 (33.6-75.1)	7	42.4 (36.5-52.8)	4	38.1 (21.7-91.8)	4	*	0	52.3 (33.6-66.0)	15
CT ₃	0.75-1.25	1.030 (0.955-1.090)	8	1.030 (0.933-1.113)	8	1.200 (1.120-1.250)	5	1.13 (*)	1	1.060 (1.000-1.147)	22
T ₃	1.16-3.85 nmol/L	2.050 (1.705-2.402)	8	1.870 (1.710-2.273)	8	0.860 (0.565-1.145)	5	1.35 (*)	1	1.730 (1.338-2.110)	22
T ₄	77.2-154.4 nmol/L	93.95 (82.04-108.74)	8	113.90 (105.85-119.05)	8	64.35 (45.04-86.23)	5	91.37 (*)	1	96.31 (81.40-111.96)	22
TSH	0.3-3.5 µU/mL	0.95 (0.60-2.05)	8	1.95 (1.13-2.98)	8	0.90 (0.65-1.71)	5	3.10 (*)	1	1.30 (0.66-2.30)	22
Tg	0-30 ng/mL	3.5 (1.3-11.3)	8	6.0 (2.3-12.0)	8	2.0 (1.0-3.5)	5	6.00 (*)	1	3.0 (1.8-9.0)	22

n[‡]: Total de la muestra estudiada. CPFO, n[‡]: Total de la muestra SKS, n[‡]: Total de la muestra MNGIE, n[‡]: Total de la muestra MERRF, n[‡]: Gran total

†: Rango intercuartil expresado en años

*: Ausencia de información en mediana o en rango intercuartil

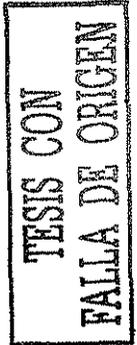
Tabla 16. Hallazgos laboratoriales en ICR de pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Valores de referencia	CPFO Mediana (R. I.)†	n [‡]	SKS Mediana (R. I.)†	n [‡]	MNGIE Mediana (R. I.)†	n [‡]	MERRF Mediana (R. I.)†	n [‡]	Total Mediana (R. I.)†	n [‡]
PL pH	7.31-7.34	7.790 (7.670-8.000)	7	8.000 (7.840-8.005)	7	7.830 (7.653-8.000)	4	*	0	7.855 (7.693-8.000)	18
PL Gluc	40-70 mg/dL	38.0 (34.0-62.0)	7	62.0 (50.0-65.0)	7	65.5 (42.3-68.5)	4	*	0	61.0 (53.0-65.3)	18
PL MTP	15-45 mg/dL	46.0 (32.0-60.0)	7	67.0 (55.0-83.0)	7	67.0 (17.5-183.3)	4	*	0	56.5 (33.5-77.0)	18
PL DHL	10.9-19.7 U/L	17.00 (15.00-23.00)	7	33.50 (11.25-49.75)	6	17.00 (7.50-97.75)	4	*	0	19.00 (13.50-27.00)	17
PL Lact	1-2 mmol/L	2.2 (1.6-2.5)	7	3.1 (2.8-3.2)	5	2.2 (1.1-4.3)	4	*	0	2.5 (1.6-3.1)	16

n[‡]: Total de la muestra estudiada. CPFO, n[‡]: Total de la muestra SKS, n[‡]: Total de la muestra MNGIE, n[‡]: Total de la muestra MERRF, n[‡]: Gran total

†: Rango intercuartil expresado en años

*: Ausencia de información en mediana o en rango intercuartil



En el apartado de paraclínicos de gabinete las pruebas de función respiratoria (PFR) mostraron un patrón de tipo restrictivo como anomalía más frecuente (22.22%); dentro de este grupo el fenotipo más común fue el SKS. También se documentó en menor cuantía un patrón mixto, combinación de restrictivo y obstructivo, el fenotipo afectado más frecuentemente fue el CPEO. No se registraron casos con patrón obstructivo (Tabla 17).

Tabla 17. Pruebas de función respiratoria en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	Patrón restrictivo n (%)	Patrón obstructivo n (%)	Patrón mixto n (%)
CPEO	8	5 (62.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (37.50)
SKS	7	3 (42.86)	3 (42.86)	0 (0.00)	1 (14.29)
MNGIE	2	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (100.00)
MERRF	1	0 (0.00)	1(100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	18	8 (44.44)	4 (22.22)	0 (0.00)	6 (33.33)

n: Número de pacientes con el síntoma

%. Porcentaje

Mediante la obtención de electrocardiogramas al ingreso de los pacientes en nuestra institución, así como a través del seguimiento electrocardiográfico en aquellos pacientes en quienes fue factible, se documentó que al momento del diagnóstico los pacientes portadores de citopatías mitocondriales padecen trastornos de la conducción en 56.55% de los casos, manifestado por bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His (BIRDHH), bloqueo avanzado de la rama derecha del haz de His (BARDHH), bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His (BFARIHH), bloqueo del fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His (BFPRIHH) y bloqueo bifascicular, según criterios electrocardiográficos de la escuela mexicana de electrocardiografía^{78, 79}. El fenotipo que presentó mayor frecuencia en la conducción cardiaca fue el Síndrome de MNGIE (83.33%), seguido de los pacientes con SKS (50.00%); sin embargo, la severidad del bloqueo fue mayor en el segundo grupo (ver Tabla 18).

Durante el tiempo de vigilancia clínica se documentó la progresión del grado de bloqueo en 4 pacientes; tres de ellos pertenecen al SKS (37.50%) y uno al Síndrome de

MNGIE (16.66%). En los tres pacientes con SKS se realizó estudio electrofisiológico, el cual demostró un intervalo H-V de 90 mseg en el paciente con bloqueo atrioventricular 2:1(1 con frecuencia atrial de 60 lpm y ventricular de 34 lpm, ver figura 4a y 4b); en los dos pacientes restantes los resultados fueron menores a 55 mseg. El tiempo promedio requerido para documentar progresión en trastornos de la conducción fue de 84.14 meses.

Los hallazgos electrocardiográficos, electrofisiológicos y el antecedente clínico de síncope repetitivos, justificaron la colocación de un marcapaso definitivo en el paciente con SKS que mostró progresión a bloqueo atrioventricular 2:1⁸⁰.

Tabla 18. Progresión electrocardiográfica en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	BIRDHH n (%)	BARDHH n (%)	BFARIHH n (%)	BFPRIHH n (%)	Bloqueo bifascicular n (%)	Bloqueo AVf n (%)
CPEO (Basal)	8	6 (75.00)	1 (12.50)	0 (0.00)	1 (12.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
CPEO (Final)	8	6 (75.00)	1 (12.50)	0 (0.00)	1 (12.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
SKS (Basal)	8	4 (50.00)	0 (0.00)	1 (12.50)	0 (0.00)	1 (12.50)	2 (25.00)	0 (0.00)
SKS (Final)	8	2 (25.00)	2 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (12.50)	2 (25.00)	1 (12.50)
MNGIE (Basal)	6	1 (16.67)	4 (66.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
MNGIE (Final)	6	1 (16.67)	3 (50.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	1 (16.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
MERRF (Basal)	1	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
MERRF (Final)	1	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total (Basal)	23	12 (52.17)	5 (21.74)	1 (4.35)	1 (4.35)	2 (8.70)	2 (8.70)	0 (0.00)
Total (Final)	23	10 (43.45)	6 (26.09)	1 (4.35)	1 (4.35)	2 (8.70)	2 (8.70)	1 (4.35)

f Bloqueo AV significa bloqueo atrioventricular

n: Número de pacientes con el sintoma

%. Porcentaje

Los trastornos del ritmo fueron evaluados mediante monitoreo electrocardiográfico durante 24 horas; considerando globalmente a las citopatías, tenemos que en la evaluación se incluyeron 12 pacientes, de los cuales todos presentaron alteraciones (100.00%). La anomalía más frecuente fueron las extrasístoles ventriculares (41.67%), seguidas por la taquicardia sinusal (33.33%) y, en último lugar, por las extrasístoles supraventriculares (16.67%). La frecuencia observada entre los diferentes fenotipos se muestra en la Tabla 19. El paciente con Síndrome de MERRF no fue estudiado.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 19. Alteraciones del ritmo en pacientes con citopatías mitocondriales detectadas mediante monitoreo electrocardiográfico de 24 horas

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	Taquicardia sinusal n (%)	Extrasístoles supraventriculares n (%)	Extrasístoles ventriculares n (%)
CPEO	4	0 (0.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	3 (75.00)
SKS	6	0 (0.00)	3 (50.00)	1 (16.67)	2 (33.33)
MNGIE	2	0 (0.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
MERRF	0	•	•	•	•
Total	12	0 (0.00)	5 (41.66)	2 (16.67)	5 (41.67)

n: Número de pacientes con el síntoma

%: Porcentaje

•: Datos no disponibles

Se estudiaron 16 pacientes mediante ecocardiografía; en este apartado se detectaron 9 anomalías; de las que la más frecuente fue el engrosamiento valvular mitral (31.25%). En el SKS la ocurrencia fue mayor que en el resto de los fenotipos, como se observa en la Tabla 20. También se detectó la presencia de regurgitación mitral en dos de los pacientes con SKS y engrosamiento de la válvula mitral. La frecuencia de anomalías ecocardiográficas fue mayor en el SKS (43.75%) que en el resto de los fenotipos. El paciente con Síndrome de MERRF no fue estudiado.

Tabla 20. Características ecocardiográficas de pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	Prolapso válvula mitral n (%)	Engrosamiento válvula mitral n (%)	Hipertrofia septal n (%)
CPEO	5	5 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
SKS	8	1 (12.50)	1 (12.50)	4 (50.00)	2 (25.00)
MNGIE	3	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	0 (0.00)
MERRF	0	•	•	•	•
Total	16	7 (43.75)	2 (12.50)	5 (31.25)	2 (12.50)

n: Número de pacientes con el síntoma

%: Porcentaje

•: Datos no disponibles

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Otro aspecto evaluado en los pacientes portadores de citopatías mitocondriales fueron los campos visuales; en este rubro se estudiaron 14 pacientes, de los cuales solamente 5 resultaron normales (62.50%); en 8 enfermos (57.14%) se detectaron escotomas y en uno (7.14%) se documentó amaurosis prácticamente total (Tabla 21, ver figura 5a y 5b).

Tabla 21. Campos visuales en pacientes con citopatías ¶

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	Escotomas n (%)	Amaurosis n (%)
CPEO	4	2 (50.00)	2 (50.00)	0 (0.00)
SKS	6	0 (0.00)	5 (83.33)	1 (16.67)
MNGIE	3	2 (66.67)	1 (33.33)	0 (0.00)
MERRF	1	1 (100)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	14	5 (62.50)	8 (57.14)	1 (7.14)

n: Número de pacientes con el síntoma
 %: Porcentaje
 •: Datos no disponibles

Además de la evaluación otorrinolaringológica (ORL), se realizaron audiometrías, los resultados de muestran en Tabla 22. La evaluación ORL fue anormal en 8 pacientes (53.33%), cinco de los cuales tuvieron hipoacusia bilateral de diverso grado, mientras que los tres restantes únicamente cursaron con disfunción tubárica. Nuevamente el grupo más frecuentemente afectado fue el SKS. Audiométricamente se evaluaron 13 enfermos, de los cuales 8 presentaron anomalías diversas en 8 pacientes (Figura 6). El paciente con Síndrome de MERRF no fue evaluado.

Tabla 22. ORL y Audiometría en pacientes con citopatías mitocondriales¶

Variable	Pacientes estudiados	ORL			Pacientes estudiados Audiometría	Audiometría normal n (%)	Audiometría alterada n (%)
		Normal n (%)	disfunción tubárica n (%)	ORL Hipoacusia n (%)			
CPEO	5	2 (40.00)	2 (40.00)	1 (20.00)	5	2 (40.00)	3 (60.00)
SKS	7	3 (42.86)	1 (14.29)	3 (42.86)	6	2 (33.33)	4 (66.67)
MNGIE	3	2 (66.67)	0 (0.00)	1 (33.33)	2	1 (50.00)	1 (50.00)
MERRF	0	•	•	•	0	•	•
Total	15	7 (46.67)	3 (20.00)	5 (33.33)	13	5 (38.46)	8 (61.39)

n: Número de pacientes con el síntoma
 %: Porcentaje
 •: Datos no disponibles



Las Tablas 23 a 26 muestran los resultados de pruebas de electrofisiología practicadas. El electroencefalograma detectó anomalías en 5 casos, disritmias en 3 (27.27%) y actividad paroxística generalizada en 2 (18.18%). Resalta el resultado negativo en el paciente con Síndrome de MERRF, toda vez que éste presentaba mioclonías. Electromiográficamente se detectó un patrón miopático en 26.67% de los pacientes estudiados y neuropático en 33.33%; en ambos casos el grupo más afectado fue el de pacientes con Síndrome de MNGIE. La prueba de Jolly fue negativa en el 100% de los pacientes estudiados. Idénticos resultados se obtuvieron en la electromiografía de fibra única (EMG_{fu}), aunque en este apartado sólo fueron estudiados 4 pacientes, habría que estudiar los mismos casos para hacer comparaciones válidas.

Los resultados de la evaluación de la velocidad de conducción nerviosa muestran alteraciones en 62.5% de los casos; el grupo con mayor frecuencia en esta afección fueron los pacientes con Síndrome de MNGIE (83.33%). Otro aspecto evaluado mediante estudios electrofisiológicos fueron los potenciales evocados somáticos motores (PESm), sensoriales (PESs), auditivos del tallo cerebral (PEATC, ver figura 7), y visuales (PEV, ver figura 8). Llama la atención el que la mayor frecuencia de resultados anómalos se reportaron en el Síndrome de Kearns-Sayre. De los 6 estudios de electroneurografía (ENMG), se reportaron cuatro estudios positivos, nuevamente todos en el Síndrome de Kearns-Sayre.

Tabla 23. Hallazgos electroencefalográficos en pacientes con citopatías mitocondriales ¶

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	Disrritmias n (%)	Paroxismos n (%)
CPEO	4	2 (50.00)	1 (25.00)	1 (25.00)
SKS	2	1 (50.00)	1 (50.00)	0 (0.00)
MNGIE	4	2 (50.00)	1 (25.00)	1 (25.00)
MERRF	1	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Total	11	6 (54.55)	3 (27.27)	2 (18.18)

n: Número de pacientes con el síntoma
%: Porcentaje

Tabla 24. Hallazgos electromiográficos en pacientes con citopatías mitocondriales ¶

Variable	EMG Normal n/T (%)	EMG patrón miopático n/T (%)	EMG patrón neuropático n/T (%)	EMGfu Normal n/T (%)	Prueba de Jolly normal n/T (%)
CPEO	5/5 (100.00%)	0/5 (0.00%)	0/5 (0.00%)	3/3 (100.00%)	7/7 (100%)
SKS	1/6 (16.67%)	2/6 (33.33%)	3/6 (50.00%)	1/1 (100.00%)	7/7 (100%)
MNGIE	0/4 (0.00%)	2/4 (50.00%)	2/4 (50.00%)	•	3/3 (100%)
MERRF	•	•	•	•	1/1 (100%)
Total	6/15 (40.00%)	4/15 (26.67)	5/15 (33.33)	4/4 (100.00%)	18/18 (100%)

EMG: Electromiografía convencional
EMGfu: Electromiografía de fibra única
n: Número de pacientes estudiados
T: Total
%: Porcentaje
•: Datos no disponibles

Tabla 25. Hallazgos en velocidad de conducción nerviosa en pacientes con citopatías mitocondriales ¶

Variable	Pacientes estudiados	Normal n (%)	Alterada n (%)
CPEO	4	1 (25.00)	3 (75.00)
SKS	5	3 (60.00)	2 (40.00)
MNGIE	6	1 (16.67)	5 (83.33)
MERRF	1	1 (100)	•
Total	16	6 (37.50)	10 (62.25)

n: Número de pacientes estudiados
%: Porcentaje
•: Datos no disponibles

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 26. Hallazgos en potenciales evocados en pacientes con citopatías mitocondriales†

Variable	n	PESm	n	PESs	n	PEATC	n	PEV	n	ERG
	PESm	n/T (%)	PESs	n/T (%)	PEATC	n/T (%)	PEV	n/T (%)	ERG	n/T (%)
CPEO	3	1/3 (33.3)	2	0/2 (0.0)	4	1 (25.0)	4	2/4 (50.0)	2	0/2 (0.0)
SKS	2	0/2 (0.0)	2	0/2 (0.0)	5	4/5 (80.0)	5	5/5 (100.0)	4	4/4 (100.0)
MNGIE	•	•	•	•	•	•	1	1/1 (100.0)	•	•
MERRF	•	•	•	•	1	0/1 (0.0)	•	•	•	•
Total	5	1/5 (20.0)	4	0/4 (0.0)	10	5/10 (50.0)	10	8/10 (77.8)	6	4/6 (66.7)

n: Número de pacientes estudiados

PESm: Potenciales evocados somatosensoriales motores

PESs: Potenciales evocados somatosensoriales sensitivos

PEATC: Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral

PEV: Potenciales evocados visuales

† Sólo fueron reportados los resultados anormales

n: Número de pacientes estudiados

T: Total de pacientes en cada grupo

•: Porcentaje

•: Este símbolo denota que no se estudiaron casos en estos subgrupos de pacientes

Como los diagnósticos diferenciales del SKS y la CPEO incluyen la posibilidad de Miastenia gravis, no es raro que en algún momento de la evolución de las citopatías, éstas sean consideradas como Miastenia gravis refractarias al tratamiento farmacológico (Prednisona y Piridostigmina) y, por lo tanto que sean tributarias a timentomía. Del total de citopatías tenemos que 5 pacientes fueron sometidos a timentomía. Cuando se analiza la información por subgrupos tenemos que únicamente los pacientes portadores del SKS y de la CPEO fueron timentomizados. Uno de los pacientes portadores de SKS fue timentomizado en dos oportunidades, fundamentado en la supuesta existencia de tejido tímico remanente documentado por tomografía computada.

Tabla 27. Antecedente de timentomía en pacientes con citopatías mitocondriales.

Variable	Pacientes estudiados	Pacientes timentomizados
	n	n (%)
CPEO	8	2 (25.00)
SKS	8	3 (37.50)
MNGIE	6	0 (0.00)
MERRF	1	0 (0.00)
Total	23	5 (21.74)

n: Número de pacientes estudiados

•: Porcentaje

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

En la Tabla 28 se muestran las variables que resultaron con significancia estocástica ($p \leq 0.05$) en el análisis univariado. Se reporta el puntaje y la significancia de *Ji*-cuadrada. En aquellos casos en los que el valor esperado en una de las celdas de la tabla 2X2 fue menor a 5, se agregó el resultado de la prueba exacta de Fisher. Se detectó colinearidad con las siguientes variables: diagnóstico, síntoma inicial, peso, habitus corporal y ácido úrico. La variable dilatación intestinal fue obtenida de otra investigación de la cual formó parte; sin embargo, fue incluida en el análisis⁸¹.

Tabla 28. Variables con significancia estadística en el análisis univariado, variable de desenlace *status* vital†

Variable	Puntaje <i>Ji</i> ²	Significancia <i>Ji</i> ²	Prueba exacta de Fisher
Pseudoobstrucción intestinal	18.102	0.00002	0.00018
T3	10.610	0.001	0.010
Carotenos	9.453	0.002	0.013
Dilatación intestinal	9.590	0.002	0.006
Nictalopia	8.306	0.004	0.007
GA PCO ₂	10.475	0.005	•
GA PO ₂	10.468	0.005	•
Oftalmoplejía	5.497	0.019	0.048
GA HCO ₃	7.825	0.020	•
PO ₄	7.483	0.024	•

†: Significancia estadística ($p \leq 0.005$)

•: Valores no calculados por no cumplirse el requisito de mínimos esperados <5 en una de las celdas

De los 23 pacientes incluidos en el modelo con *status* vital vivo (0) o finado (1), los niveles bajos de caroteno séricos (≤ 88 mg/dL) probaron ser un predictor significativo para mortalidad al utilizar el método *stepwise forward* de Wald. Sorprendentemente sólo una variable quedó incluida en el modelo, pues el resto perdió su significancia estadística; la Tabla 29 muestra el resultado de la regresión logística binaria. El coeficiente de determinación (R^2 de Nagelkerke) fue de 0.523 con una sola variable incluida en el modelo, mientras que relación evento parámetro es de 5:1. La razón de momios resultó de 44.982, esto significa que los pacientes portadores del Síndrome de MNGIE con niveles bajos de carotenos séricos tienen 43.982 veces más posibilidades de morir que aquellos con niveles normales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 29. Variables incluidas en el modelo de regresión logística binaria

Variabes	Coefficiente (β)	Error estándar	J^2 de Wald	Valor de p	g. l.	Exp (β)	I. C. 95%
Constante	- 2.708	1.033	6.876	0.009	1	0.067	
Carotenos séricos	3.806	1.549	6.037	0.014	1	44.982	2.16-936.70

Donde:

Constante: Ordenada al origen

Carotenos séricos: Variable explicatoria (X_i)

Coefficiente: Ponderación matemática de la variable explicatoria incluida en la ecuación

Error estándar: Precisión estimada para el coeficiente de ponderación

J^2 de Wald: Estadística de Wald calculada de los datos a comparar con la distribución de J^2 con 1 grado de libertad

Valor de p : Predictor estadísticamente significativo para carotenos séricos bajos

Exp (β): Cada unidad que incrementen los carotenos séricos, los momios para mortalidad incrementan 44.982 veces

C. I. 95%: La verdadera razón de momios probablemente se encontrará entre 1.25 y 1.93

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO IV

Del hecho de que no todos los enfermos se curan, se deduce que la medicina no es un arte.

Marto Tulio Cicerón

DISCUSIÓN

Las características demográficas del presente estudio demuestran que no hay predominio por género, las variaciones observadas pueden estar condicionadas por el tamaño de cada uno de los subgrupos. Llama la atención el retraso entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico; por otra parte, la mediana de retraso diagnóstico en nuestra institución confirma la rareza de estas entidades y la complejidad inherente a su diagnóstico. Sin embargo, una vez que se conoce este grupo de enfermedades, la latencia diagnóstica disminuye.

A partir de los datos mostrados previamente podemos considerar a la ptosis palpebral como el síntoma distintivo de las citopatías mitocondriales, mientras que en el SKS y la CPEO se agrega además la oftalmoplejía. En el Síndrome de MNGIE el síntoma cardinal es la pseudoobstrucción intestinal y en el de MERRF la epilepsia mioclónica.

Los hallazgos físicos más comunes que comparten todos los grupos de citopatías mitocondriales son la oftalmoplejía, la facies Hutchinsoniana, el peso limítrofe bajo y la talla baja. En los pacientes con Síndrome de MNGIE el habitus es caquético, mientras que en el resto es mesomórfico. La fuerza muscular se encontró disminuida en un poco más de la mitad de los casos; por contra parte, los REM fueron bajos en menos de una quinta parte de los pacientes. En estos dos grupos no hubo evidencia de predilección por alguno de los fenotipos.

Además de las alteraciones en la DHL, CPK, lactato sérico y calcio ya reportadas en la literatura¹³, el presente trabajo aporta la detección de cifras anormalmente bajas de

carotenos en el grupo portador del Síndrome de MNGIE. Aunque en los enfermos con SKS y Síndrome de MNGIE se han reportado anomalías en las pruebas de función tiroidea, hasta la fecha no se han reportado niveles bajos de tiroxina de manera aislada; este hallazgo podría estar relacionado con el síndrome del eutiroido enfermo en su variante de T₄ baja⁸², así como con el gran deterioro y emaciación en que se encontraban estos pacientes. Destaca también que en los casos aquí reportados los parámetros gasométricos, a excepción del déficit de base disminuido en los 4 fenotipos, fueron normales; por otra parte, el pH del LCR en todos los fenotipos estuvo por debajo de los rangos de normalidad, lo que puede ser una manifestación del estado de acidosis metabólica inherente a estos pacientes. Otra anomalía detectada en los pacientes con el Síndrome de MNGIE es la baja saturación de oxígeno en la gasometría arterial, condición probablemente asociada al grave estado de clínico. Tradicionalmente se ha reportado que el SKS se acompaña de hiperproteíorraquia, sin embargo, en este trabajo se detectó además elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo del Síndrome de MNGIE, lo que contrasta con otros autores³⁵. La DHL estuvo elevada solamente en el SKS, mientras que el lactato en LCR fue anormalmente alto en los síndromes CPEO, MNGIE y Kearns-Sayre, aunque el mayor aumento se registró en el último.

Hasta la fecha no hemos encontrado reportes de anomalías en las pruebas de función respiratoria; por lo tanto, es necesario destacar que éstas resultaron anómalas en 55.55% de los casos, en donde el patrón mixto fue el más frecuente; no se detectó mayor susceptibilidad por alguno de los fenotipos.

La frecuencia de bloqueo de la rama derecha del haz de His (incompleto y completo) en la población general no supera el 13.0% en población masculina de 80 años, mientras que en este trabajo la frecuencia fue de 30.4% en las citopatías mitocondriales consideradas globalmente (CPEO, SKS, MNGIE y MERRF); en tanto la frecuencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His (fascículo anterior y posterior) en la población masculina de 80 años fue de 6.5%, mientras que en nuestra serie es de 13.0%⁸³. En esta serie el SKS fue el fenotipo que presentó mayor frecuencia en los trastornos de

conducción ventricular, la frecuencia del bloqueo de la rama derecha del haz de His fue de 25%, mientras que para la rama izquierda del haz de His es de 12.5%. Por otra parte, la frecuencia de progresión en los trastornos de conducción es de 37.5% (dos casos, 25%, pasaron de un estadio normal a bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His; un sólo caso, 4.3%, progresó de bloqueo avanzado de rama derecha del haz de His a bloqueo atrioventricular de 2° grado, en un lapso de 12 años). Aunque la frecuencia de progresión de BARDHH a bloqueo AV de 2° grado ha sido reportada en el contexto de pacientes que cursan con infarto agudo miocárdico, no hay datos a este respecto en la población general y tampoco en los portadores de Síndrome de Kearns-Sayre^{25, 84-86}; por contraparte, si comparamos la frecuencia de progresión de bloqueo bifascicular hacia bloqueo atrioventricular en la población general, cuya cifra alcanza 6%, tenemos que ésta es mayor que la observada en nuestra serie, la cual es de 4.3%. De gran interés resulta la detección de trastornos de la conducción en el Síndrome de MNGIE, que si bien no forman parte de esta entidad podrían ser manifestación de alguna comorbilidad subyacente en el sistema de conducción cardíaco en el grupo de pacientes aquí reportado; además, no tenemos conocimiento de reportes acerca de esta anomalía en la literatura^{13, 16, 55}.

Aunque el monitoreo electrocardiográfico de 24 horas y el ecocardiograma no se realizaron sistemáticamente en todos los pacientes, la información nos permite vislumbrar que la afección cardíaca en las citopatías mitocondriales es más frecuente de lo esperado y, no es privativa del SKS. Han sido reportadas diversas manifestaciones de afección cardíaca, principalmente en pacientes con Síndrome de Kearns-Sayre; sin embargo, dichos reportes son anecdóticos^{27, 37, 87, 88}. En nuestra serie las afecciones más frecuentes en el ritmo fueron la taquicardia sinusal (41.67%) y las extrasístoles ventriculares (41.67%), seguidas de las extrasístoles ventriculares supraventriculares (16.67%); el fenotipo más afectado fue el SKS, aunque también se detectaron alteraciones en los síndromes de CPEO y MNGIE. Ecocardiográficamente la anomalía más común fue el engrosamiento valvular mitral (31.25%), seguido de prolapso mitral e hipetrofia septal; estas anomalías sólo se detectaron en los síndromes Kearns-Sayre y CPEO.

Los trastornos en los campos visuales tienen correlación con los hallazgos físicos, de tal suerte que en los síndromes CPEO y MNGIE solamente se registraron escotomas, en el SKS se documentó la presencia de escotomas y en un caso amaurosis, no se registraron anomalías en el Síndrome de MERRF; no encontramos reportes en la literatura a este respecto. La información obtenida mediante la exploración otorrinolaringológica y audiométrica muestra que la afección auditiva, específicamente la hipoacusia, es común en las citopatías mitocondriales, presentándose con mayor frecuencia en el SKS y en segunda instancia en los síndromes de MNGIE y CPEO. La información que se tiene al respecto proviene del reporte de casos; Korres *et al* señalan que en 14 pacientes estudiados, se detectó hipoacusia como anomalía más frecuente⁸⁹.

La presencia de mioclonías e incluso de crisis parciales uni o multifocales han sido descritas en el Síndrome MERRF^{54, 90, 91} y otras citopatías⁹²⁻⁹⁶. En nuestra serie el único enfermo considerado como portador de epilepsia mioclónica asociado a fibras rojas rasgadas, tuvo un EEG negativo a pesar de cursar clínicamente con mioclonías. Por otra parte, se detectaron disritmias y paroxismos en pacientes con los Síndromes de MNGIE y CPEO; solamente un paciente con SKS presentó disritmia. Nuestros resultados contrastan con los reportados por Canafoglia y cols., quien estudió 31 pacientes, de los que 53% presentaron epilepsia y 71% alteraciones en el EEG. A diferencia de nuestro estudio los pacientes reportados en este trabajo eran portadores de fenotipos clásicos o indeterminados con manifestaciones clínicas de mioclonías o crisis parciales⁹³.

Mediante la prueba de Jolly o de Edrofonio, se pudo descartar Miastenia gravis. La correlación de esta prueba con la EMG de fibra única (EMG_{fu}) no se ha estudiado. Aun cuando en el presente estudio este paraclínico no se aplicó exhaustivamente, el resultado de la EMG_{fu} fue siempre contundente y no hubo necesidad de repetirlo. Con lo anterior podemos recomendar que en presencia de una prueba de Jolly negativa o dudosa, en un paciente con sospecha de citopatía mitocondrial, se deberá realizar una EMG_{fu} para eliminar la posibilidad de Miastenia gravis, de resultar ésta negativa. Los resultados de este proyecto son semejantes a los obtenidos por Di Lazzaro⁹⁷, quien reporta anomalías

electromiográficas en 64%, frente al 60% obtenido por nosotros; en nuestra serie el patrón neuropático fue el más común y el mayor número de alteraciones se identificó en el SKS. En cuanto a los hallazgos en la velocidad de conducción nerviosa no encontramos información con la cual contrastar nuestros resultados, pero a pesar de que no fuimos exhaustivos resulta evidente que, a excepción del Síndrome de MERRF, los demás fenotipos mostraron alteraciones; no hubo predominio por alguno de ellos.

Dentro de los resultados de los potenciales somatosensoriales, llama la atención la ausencia de anomalías en la modalidad PESs. En las modalidades restantes, incluyendo la ERG, los datos concuerdan con la información reportada por diversos autores^{89, 97, 98}. En nuestros pacientes se documentó que el SKS es el fenotipo con mayor frecuencia de afección en los PEATC, PEV y ERG; por otra parte, sólo documentamos un caso con alteraciones en la PESm y perteneció al Síndrome CPEO.

En nuestra serie detectamos 5 pacientes que fueron sometidos a timentomía por haber sido clasificados inicialmente como portadores de Miastenia gravis; casos semejantes fueron reportados por Okamoto⁹⁹, quien sometió a timentomía a 2 de cuatro pacientes portadores de citopatías mitocondriales, toda vez que la prueba de Edrofonio fue levemente positiva. En función de lo anterior recomendamos realizar EMG_{fu} en los casos dudosos de la prueba de Edrofonio.

Finalmente, en el análisis univariado 10 variables tuvieron significancia estocástica con el *status vital*; al realizar un análisis multivariado mediante regresión logística binaria, cuyo variable de desenlace fue la mortalidad, tenemos que solamente la cifra de carotenos séricos resultó significativa. El reducido tamaño muestral limita la posibilidad de que otras variables resulten estadísticamente significativas; por tanto, por el momento habrá que conformarse con el análisis multivariado, pues este es más sólido. Sin embargo, hasta donde sabemos no existen reportes en la literatura que asocien mortalidad con pseudoobstrucción y sangrado intestinal; igualmente resulta una primicia el detectar una variable predictora de moratalidad en el fenotipo

CONCLUSIONES

Los datos del presente trabajo son semejantes en varios aspectos a los reportados por otros autores, mientras que la detección de una variable predictora de mortalidad, es decir, los niveles bajos de carotenos séricos, así como la existencia de bloqueo cardiaco en pacientes con Síndrome de MNGIE, son las aportaciones originales. La mayor limitación de este trabajo radica en su diseño: reporte de casos; empero, los hallazgos aquí reportados pueden servir como hipótesis para proyectos de investigación más formales.

A partir de la información reportada consideramos que un clínico perteneciente a un hospital de segundo nivel de atención, tal como un hospital general, puede sospechar e incluso en algunas ocasiones establecer el diagnóstico final de un paciente con citopatía mitocondrial. En primera instancia deberá tener la sospecha clínica de este grupo de enfermedades, para posteriormente proceder al reconocimiento de ciertas características clínicas comunes tales como: *a)* ptosis palpebral, *b)* oftalmoplejía externa, *c)* facies Hutchinsoniana y, *d)* peso limítrofe y talla baja. Si además se documenta elevación de: *a)* CPK, *b)* DHL y, *c)* lactato sérico, *d)* LCR con pH bajo y elevación de microproteínas totales, la ulterior caracterización de estos pacientes deberá reservarse a hospitales de tercer nivel en donde se pueda realizar tanto el análisis histopatológico como la caracterización del mtDNA, esto último en casos controvertibles o con fines de investigación.

Resultados contundentes del análisis univariado nos obligan a considerar al fenotipo Síndrome de MNGIE como el que mayor mortalidad registra, al menos en nuestro medio, por lo que en estos enfermos debe tenerse una actitud clínica más crítica y agresiva. Es muy probable que los únicos métodos que nos permitan conocer la causa de pseudoobstrucción y sangrado del intestino delgado sean la exploración quirúrgica o la necropsia, según sea el caso. Si nuestra postura se torna un poco más permisiva que lo habitual, tenemos que el análisis multivariado, solamente con una variable incluida en el

modelo, nos explica el 52.3% de los eventos de muerte; por otra parte, no podemos dejar de criticar el reducido tamaño muestra y lo límite de la relación evento/parámetro¹⁰⁰. Aunque no pudieron ser incluidas más variables en el modelo, si el número de sujetos en estudio aumentara, es probable que otras variables obtendrían significancia estadística en el análisis multivariado.

ANEXOS

La ciencia puede descubrir todo lo que es cierto, pero no lo que es bueno, justo y humano.

Marcus Jacobson

ABREVIATURAS

- ATP: Trifosfato de adenosina
- BH: Biometría hemática
- CPK: Creatinfosfoquinasa
- COX: Citocromo c oxidasa
- CPEO: Oftalmoplejía externa crónica progresiva
- DHL: Deshidrogenasa láctica
- DNA: Ácido desoxirribonucleico
- ECG: Electrocardiograma
- EEF: Estudio electrofisiológico
- EEG: Electroencefalograma
- EGO: Examen general de orina
- EMG: Electromiografía convencional
- EMG_{fu}: Electromiografía de fibra única
- ERG: Electroretinograma
- FSH: Hormona estimulante del folículo
- IMC: Índice de masa corporal
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- LH: Hormona luteinizante
- LHON: Neuropatía óptica hederitaria de Leber

MELAS: Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios apoplejiformes
MERRF: Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas
MNGIE: Encefalopatía mitocondrial mio-neuro-gastrointestinal
mtDNA: Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
mtDNA: DNA mitocondrial
NARP: Síndrome con neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria
DNA: DNA nuclear
nt: nucleótido
PEATC: Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral
PEV: Potenciales evocados visuales
PRL: Hormona prolactina
PTH: Hormona paratiroidea
REM: Reflejos de estiramiento muscular
RM: Resonancia magnética
SEGD: Serie esófago-gastroduodenal
SKS: Síndrome de Kearns-Sayre
SNC: Sistema nervioso central
TC: Tomografía computada
VCN: Velocidad de conducción nerviosa

IMÁGENES



Figura 1. Oftalmoplejía externa crónica progresiva y ptosis palpebral.

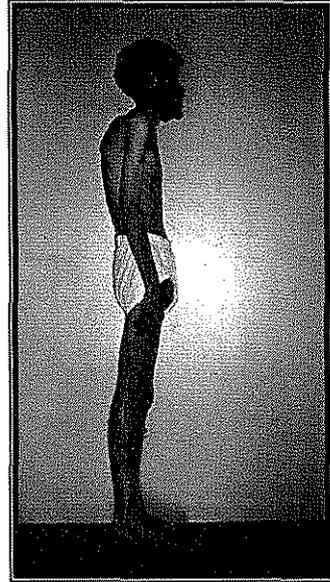


Figura 3a. Habitus caquético en un paciente con Síndrome de MNGIE.

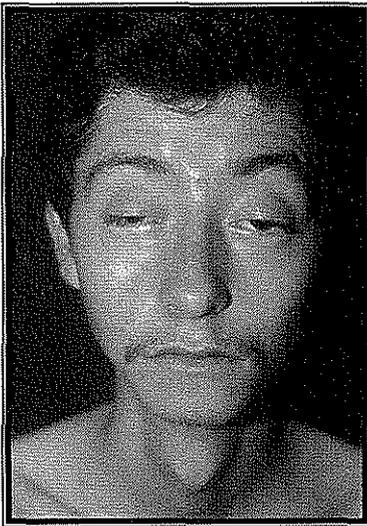


Figura 2. Facies Hutchinsoniana en un paciente con Síndrome de Kearns-Sayre.

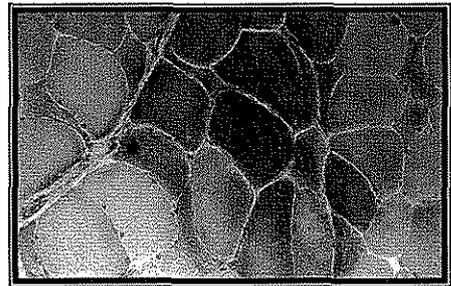


Figura 3b. Confirmación histopatológica mediante microscopía de luz, se identifican fibras rojas rasgadas con disposición subsarcolemática.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

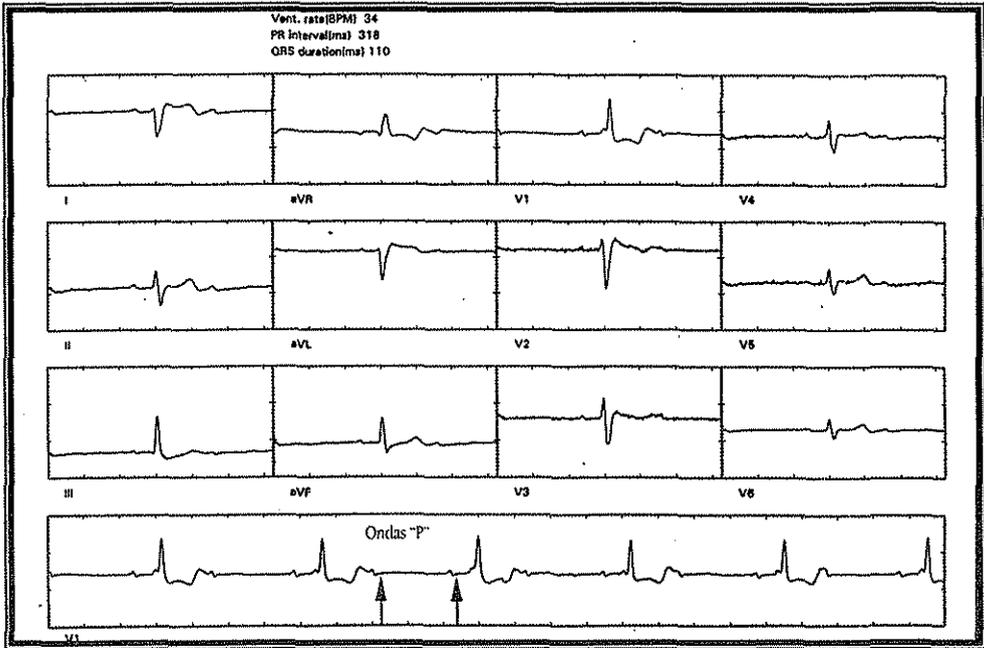


Figura 4a. Electrocardiograma de superficie que muestra un bloqueo atrioventricular 2:1, frecuencia atrial de 60 lpm y ventricular de 34 lpm.

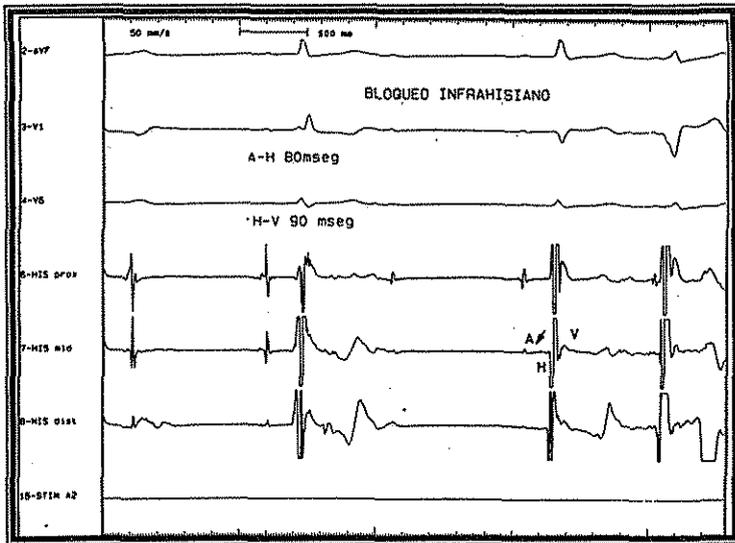


Figura 4b. Hisograma endocavitario que muestra un intervalo H-V de 90 mseg en el mismo paciente con el registro de la figura 4a. (Intervalo H-V normal \leq 60 mseg)

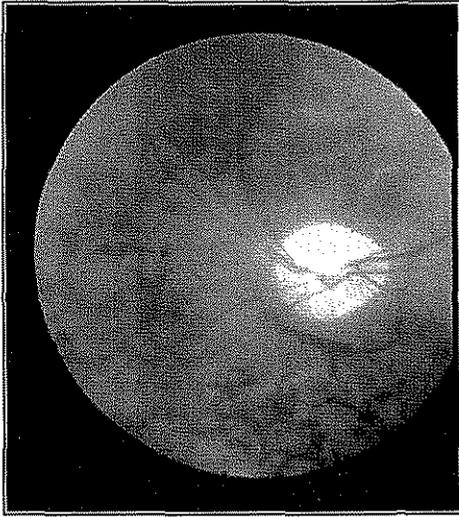


Figura 5a. Fundoscopia del ojo izquierdo, se observa una apariencia "atigrada" condicionada por la retinosis pigmentaria y atrofia del nervio óptico.

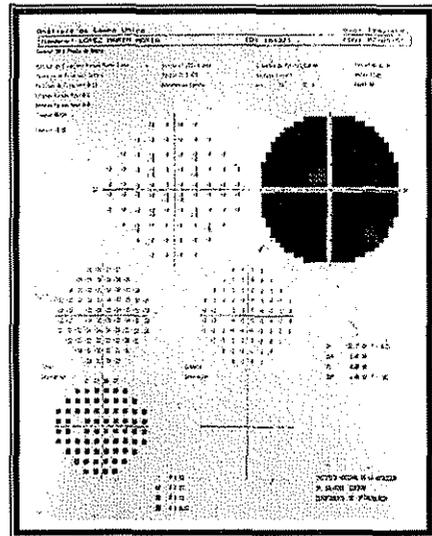


Figura 5b. Campimetría computada del ojo izquierdo en el mismo paciente de la figura 5a. Se aprecia afección prácticamente total de la retina, clínicamente se correlaciona con amaurosis total.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

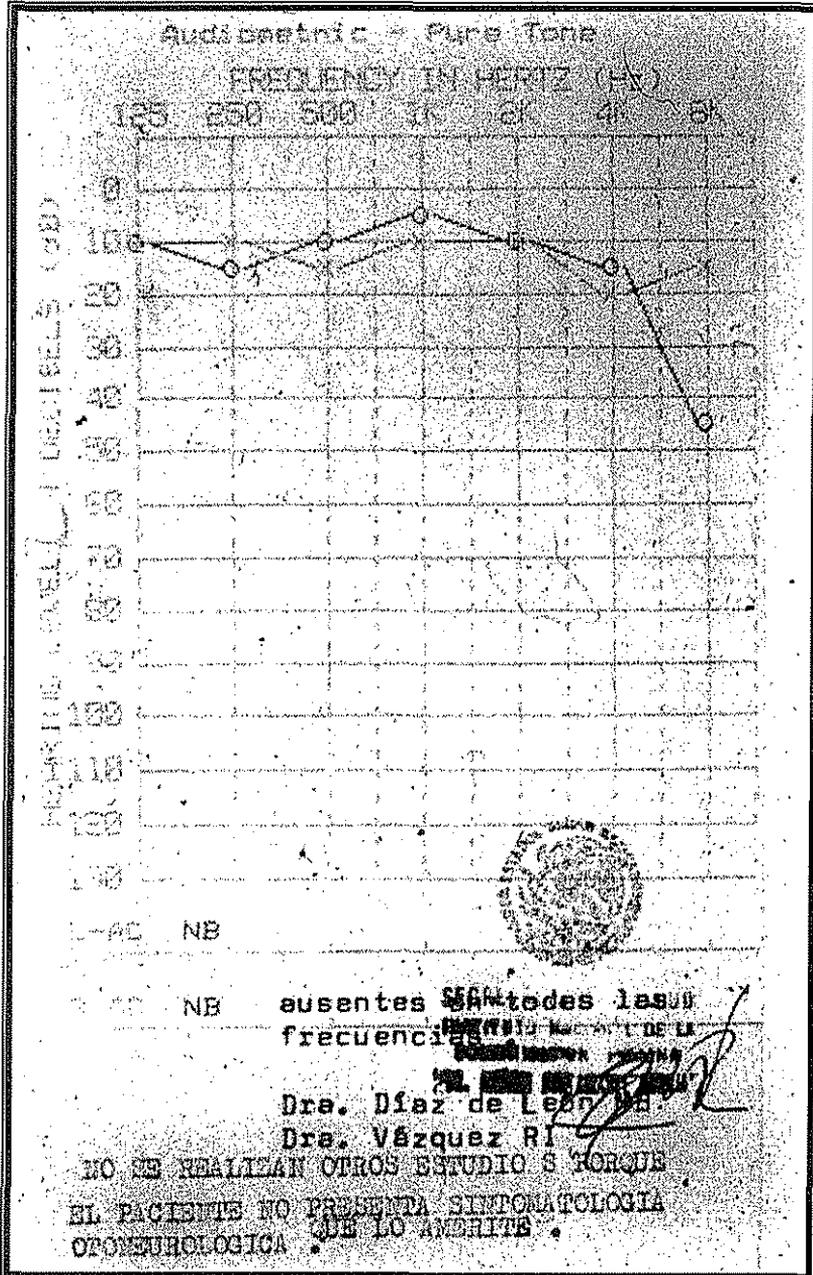


Figura 6. Registro audiométrico en el que existe caída a tonos altos en ambos oídos, con mayor intensidad en el oído derecho.

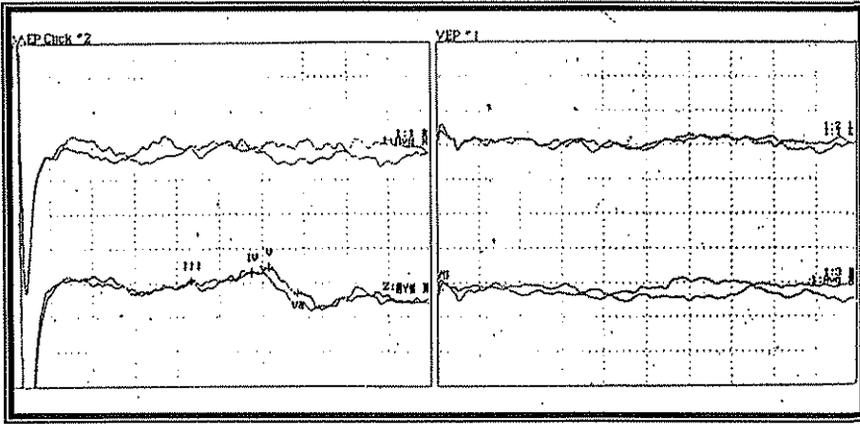


Figura 7. Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) con ausencia del potencial a partir de la onda I en el lado derecho y ausencia de respuesta valorable en el lado izquierdo, traduce lesión completa de la vía auditiva izquierda y lesión periférica del VIII nervio craneal derecho.

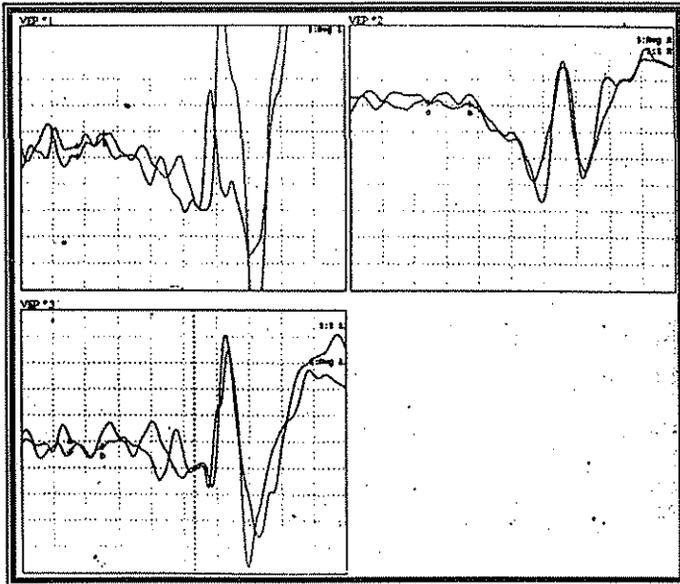


Figura 8. Potenciales evocados visuales (PEV) que muestra aumento en la latencia de la onda P2 y gran amplitud (potenciales gigantes), en un paciente con amaurosis y retinosis pigmentaria.

REFERENCIAS

1. Shapira Y, Harel S, Russell A. Mitochondrial encephalopathy: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Isr J Med Sci* 1977;161-4.
2. Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 1996;1283-88.
3. Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Semin Neurol* 1996;11-20.
4. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome *b* gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999; 341:1037-44.
5. Griggs RC, Karpati G. Muscle pain, fatigue, and mitochondrialriopathies. *N Engl J Med* 1999; 341:1077-8.
6. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958:280-9.
7. Luft R, Ikkos D, Palmieri G. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962:1776-1804.
8. Holt IJ, Miller DH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988:717-9.
9. Wallace DC, Singh G, Lott MT. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988:1427-30.
10. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, E Shon ea. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988:1339-46.
11. Barragán-Campos H, López-Benítez R, Barrera-Ramírez C, et al. Gamma clínica y radiológica de las citopatías mitocondriales. Cuernavaca, Mor.: Sociedad Mexicana de Neurorradiología Diagnóstica y Terapéutica, 2000.
12. Enríquez JA, Martínez-Azorín F, Garesse R, et al. Sistema genético mitocondrial humano. *Rev Neurol* 1998;S 21-6.
13. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 333:638-44.
14. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-65.
15. Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992:628-32.
16. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J, Vega-Boada F, Estañol B. El otro genoma: El concepto clínico de las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa. *Rev Invest Clin* 1999; 51:121-34.
17. López de Munain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1998; 26:S9-14.

18. Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995:357-66.
19. DiMauro S. Mitochondrial encephalomyopathies: what next? *J Inherit Metab Dis* 1996:489-503.
20. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995:144-9.
21. Shanske S, DiMauro S. Mitochondrial myopathies: Biochemical aspects. *Curr Top Bioener* 1994:21-58.
22. Friedrich T, Steinmüller A, Weiss H. The proton pumping respiratory complex I of bacteria and mitochondria and its homologue in chloroplasts. *Letter. FEBS* 1995:107-11.
23. Ackrell B, Johnson M, Ginsalus R, Cecchini G. Structure and function of succinate dehydrogenase and fumarate reductase. In: Muller F, ed. *Biochemistry of flavoenzymes*. Boca Ratón, FL: CRC Press, 1992:229-97.
24. Rubio J, Martín M, Hoyo Pd, Bustos Fd, Campos Y, Arenas J. Déficit de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998; 26:S15-S20.
25. Barrera-Ramírez CF. Afección cardíaca en Síndrome de Kearns-Sayre: UNAM, 2000.
26. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M, Eiris-Puñal J. Tratamiento de la enfermedades mitocondriales durante la infancia y la adolescencia. *Rev Neurol* 1998; 26:S92-8.
27. Pedrote A, Varela JM, Sánchez A, et al. Bloqueo atrioventricular en el Síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol* 1990:192-4.
28. Barrera-Ramírez CF, Barragan-Campos HM, Sanchez-Guerrero J. Mutations of the mitochondrial genome and its clinical expression in cardiology. *Gac Med Mex* 2000; 136:585-94.
29. Kapeller P, Fazekas F, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of progressive cerebral involvement in Kearns Sayre Syndrome. *J Neurol Sci* 1996; 135:126-30.
30. Keightley JA, Hoffbuhr KC, Burton MD, et al. A microdeletion in cytochrome c oxidase (COX) subunit III associated with COX deficiency and recurrent myoglobinuria. *Nat Genet* 1996:410-6.
31. Drachman DA. Ophthalmoplegia-plus: The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch neurol* 1968:654.
32. Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, et al. Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol* 1977:37-54.
33. Moraes C, DiMauro S, Zeviani M, A AL, Shanske S, Miranda A. Mitochondrial DNA deletion in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989:1293-9.

34. Kosmorsky G, RJD. Neuro-ophthalmologic manifestations of mitochondrial DNA disorders: Chronic Progressive External Ophthalmoplegia, Kearns-Sayre Syndrome, and Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Neurol Clin* 1991:147-61.
35. Eymard B. Les myopathies mitochondriales. *Rev Prat (Paris)* 1988:1522-8.
36. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988:236-40.
37. Lewy P, Leroy G, Haiat R, et al. Syndrome de Kearns-Sayre: Une indication rare d'implantation prophylactique de pacemaker. *Arch Mal Coeur* 1997:93-7.
38. Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (A neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979:1396-400.
39. Martínez JL, Bello L, Casariego JR, Mazón P, Vigil-Escalera P, Rodríguez A. Prolapso mitral en un paciente con Síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol* 1987:60-2.
40. Kulbertus H. The magnitude of risk of developing complete heart block in patients with LAD-RBBB. *Am Heart J* 1973:278-80.
41. Monségu J, Duboc D, Freychet L, et al. L'atteinte cardiaque au cours de certaines maladies musculaires. *Arch Mal Coeur* 1993:1421-6.
42. Nitsch J, Ziers S, Janssen KP, et al. Schrittmacherindikation bei Ophthalmoplegia plus und Kearns-Sayre-Syndrome. *Z Kardiol* 1990:60-5.
43. Polak PE, Zulstra F, Roelandt J. Indications for pacemaker implantation in the Kearns-Sayre syndrome. *Eur Heart* 1989:281-2.
44. DiMauro S, Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993:1197-208.
45. Morris A, Leonard J, Brown G, et al. Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol* 1996:25-30.
46. Rahman S, Block R, Dahl H, et al. Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996:343-51.
47. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994:721-7.
48. Vladutiu GD. Metabolic myopathies: The molecular diagnosis of metabolic myopathies. *Neurol Clin* 2000; 18:53-104.
49. Zeviani M, Amati P, Savoia A. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheum* 1994:559-67.
50. Shoffner JM. Metabolic myopathies: Mitochondrial myopathy diagnosis. *Neurol Clin* 2000; 18:105-23.
51. Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, Nonaka I. Strongly succinate dehydrogenase-reactive vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes. *Ann Neurol* 1991:601-5.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

52. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, Xenon/CT and MR spectroscopy. *Neurology* 1996:223-7.
53. Guerrero A, Castro M, Martín-Estefanía C. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1988;S 50-S 60.
54. Shoffner J, Lott M, Lezza A, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fibers disease (MERRF) is associated with mitochondrial DNA tRNA (Lys) mutation. *Cell* 1990:931-7.
55. Zeviani M, Riranti V, Piantadosi C. Reviews in molecular medicine: Reviews in mitochondrial disorders. *Medicine* 1998; 77:59-72.
56. Brown M, Wallace D. The spectrum of mitochondrial DNA mutations in Leber hereditary optic neuropathy. *Clin Neurosci* 1994:138-45.
57. Houponen K, Vikki J, Aula P, Nikoskelainen E, Savontaus M. A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Am J Hum Genet* 1991:1147-53.
58. Johns D, Neufeld M, Park R. An ND6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992:1551-7.
59. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy: new genetic considerations. *Arch Neurol* 1993:540-8.
60. Sweeney M, Davis M, Lashwood A, Brockington M, Toscano A, Harding A. Evidence against a locus close to DXS7 determining visual loss in Italian and British families with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1992:741-8.
61. Uziel G, Moroni I, Lamantea E, et al. Mitochondrial disease associated with the T8993G mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene: a clinical, biochemical and molecular study in six families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997:16-22.
62. Feinstein AR. Strategy of comparison in cause-effect research. In: Feinstein AR, ed. *Clinical epidemiology: The architecture of clinical research*. Vol. 215-36. Philadelphia: W B Saunders, 1985.
63. Adams RD, Victor M, Ropper A. Common disturbances of vision. In: Adams R, ed. *Principles of neurology*. New York: McGraw-Hill, 1997:237-57.
64. Adams RD, Victor M, Ropper A. Deafness, dizziness, and disorders of equilibrium. In: Adams R, ed. *Principles of neurology*. New York: McGraw-Hill, 1997:284-310.
65. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Washington DC: APA, 1994.
66. Engel W, Cunningham G. Rapid examination of muscle tissue: an improved trichrome stain method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963:919-26.
67. Cabello A, Navarro C, Ricoy J. Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 1998; 26:S44-9.
68. González-Halphen D, Vázquez-Acevedo M. Reporte de 2 pacientes con Síndrome de Kearns-Sayre. *México, D. F., 2002*.
69. Adams RD, Victor M, Ropper A. Muscular dystrophies. In: Adams R, ed. *Principles of neurology*. New York: McGraw-Hill, 1997:1422-3.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

70. Surós-Batló J, Surós-Batllo A. Hábito corporal. Semiología médica y técnica exploratoria. Barcelona: Salvat Editores, 1987:33-7.
71. Garrow J. The obesity seriously. Edimbourg: Churchill-Livingstone, 1981:3.
72. Adams RD, Victor M, Ropper A. The clinical method of neurology. In: Adams R, ed. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill, 1997:3-11.
73. Surós-Batló J, Surós-Batllo A. Sistema nervioso. Semiología médica y técnica exploratoria. Barcelona: Salvat Editores, 1987:840-45.
74. Trueba-Gutiérrez J. Exploración neurológica. In: Rodés-Teixidor J, Massó JG, eds. Medicina interna. Barcelona: Masson, 1997:540-7.
75. Pérez-Jáuregui J. Manual de laboratorio. México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", 2000:4-6.
76. Kratz A, Lewandroski K. Normal reference laboratory values. N Engl J Med 1998:1063-72.
77. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al. Appendix: Laboratory values of clinical importance. In: Fauci A, ed. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998:A1-A2.
78. De Micheli A, Medrano G. Enfoque electrofisiológico del diagnóstico de bloqueos ventriculares izquierdos no complicados y complicados. Arch Inst Cardiol Mex 1996:70-82.
79. De Micheli A, Medrano G. Enfoque electrofisiológico del diagnóstico de de bloqueos ventriculares derechos no complicados y complicados. Arch Inst Cardiol Mex 1996:269-81.
80. Gregoratos G, Cheitlin M, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). JACC 1998:1175-209.
81. Barragán-Campos H. Hallazgos radiológicos en pacientes mexicanos portadores de citopatías mitocondriales. Facultad de medicina. México, D. F.: UNAM, 2002.
82. Stockigt J, Barlow J. The diagnostic challenge of euthyroid hyperthyroxinemia. Aust NZ J Med 1985:277.
83. Ericksson P, Hansson P-O, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: The study of men born 1913. Circulation 1998:2494-500.
84. Kastor J. Atrioventricular block (first of two parts). N Engl J Med 1975:462-5.
85. McNulty J, Rahimtoola S, Murphy E, et al. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: final report of a prospective study. N Engl J Med 1982:137-43.
86. Mymin D, Mathewson F, Tate R, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. N Engl J Med 1986:1183-87.
87. Kenny D, Wetherbee J. Kearns-Sayre syndrome in the elderly: mitochondrial myopathy with advanced heart block. An Heart L 1990:440-3.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

88. Kakura H, Tachibana Y, Nakamura K, Tanaka Y, Sanada J, Arima T. Mitochondrial encephalomyopathy (Kearns-Sayre syndrome) with complete atrioventricular block: a case report. *Jpn Circ j* 1998;623-5.
89. Korres SG, Manta PB, Balatsouras DG, Papageorgiou CT. Audiological assessment in patients with mitochondrial myopathy. *Scand Audiol* 1999; 28:231-40.
90. Blumenthal DT, Shanske S, Schochet SS. Myoclonus epilepsy with ragged red fibers and multiple mtDNA deletions. *Neurology* 1996; 50:524-35.
91. Howell N, Kubacka Y, Smith R, Ffreman, KParks J. Association of the mitochondrial 8, 334 MERRF mutation with maternally inherited spinocerebellar degeneration and Leigh disease. *Neurology* 1996; 46:219-22.
92. Bertrand E, Fidzianska A, Schmidt-Sidor B, Mendel T. Mitochondrial encephalomyopathy of mixed MELAS type. *Folia Neuropathol* 1996; 34:193-8.
93. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001; 56:1340-6.
94. Castro-Gago M, Eiris J, Fernandez-Bustillo J, et al. Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy. *Childs Nerv Syst* 1995; 11:630-3.
95. de Vries DD, de Wijs IJ, Wolff G, Ketelsen UP, Ropers HH, van Oost BA. X-linked myoclonus epilepsy explained as a maternally inherited mitochondrial disorder. *Hum Genet* 1993:51-4.
96. Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. *Ann Neurol* 1985:228-37.
97. Di Lazzaro V, Restuccia D, Servidei S, et al. Functional involvement of central nervous system in mitochondrial disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105:171-80.
98. Scaioli V, Antozzi C, Villani F, et al. Utility of multimodal evoked potential study and electroencephalography in mitochondrial encephalomyopathy. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19:291-300.
99. Okamoto K, Ito J, Tokiguchi S, Furusawa T. Atrophy of bilateral extraocular muscles. CT and clinical features of seven patients. *J Neuroophthalmol* 1996; 16:286-8.
100. Concato J, Peduzzi P, Holford T, Feinstein A. The importance of "events per independent variable" in proportional hazards and other multivariable analyses. *Clin Res* 1993:180A.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**