

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA

**Enfermedades mitocondriales (EM) en el Instituto
Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNyN) de
México.**

TESIS

PARA OBTENER EL POSGRADO DE

NEUROLOGIA

Presenta:

Dr. Eric De La Cruz E.

Asesores:

Dr. Luis A. Ruano Calderón.

Dr. Jesús Ramírez B.

México, D.F.

Febrero 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

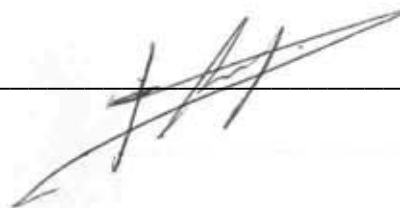
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

ASESORES DE TESIS:

DR. LUIS A. RUANO CALDERON _____

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping, slanted strokes, positioned above a horizontal line.

DR. JESUS RAMIREZ _____

DIRECTORA DE ENSEÑANZA:

DRA. TERESA CORONA _____

Introducción
Justificación
Objetivos
Hipotesis
Discusión y referencias

Introducción y marco teórico

Las mitocondrias son organelos intracelulares con funciones diversas, su principal función es generar energía para mantener la actividad celular mediante procesos de respiración aerobia, en una serie de reacciones del ciclo de Krebs o del ácido cítrico, culminando con la producción de difosfato de adenosina (ADP) para formar ATP en un proceso llamado fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias se encuentran controladas por 2 genomas, el propio DNA mitocondrial y el DNA nuclear, por estos motivos las enfermedades genéticas que determinan una disfunción mitocondrial pueden producirse por mutación en cualquiera de éstos.¹ Cuando una célula se divide, las mitocondrias se reproducen con independencia del núcleo, las dos células hijas formadas después de la división reciben cada una la mitad de las mitocondrias.

El DNA mitocondrial (mtDNA) se hereda por vía materna (el espermatozoide pierde su DNA en el momento de entrar al óvulo) con un patrón vertical no mendeliano, la madre transmite su propio genoma mitocondrial a todos sus hijos, en dicha herencia la carga de mitocondrias anormales y normales son las que determinan la presencia o ausencia de enfermedad, así como la magnitud de sus manifestaciones clínicas, como se ilustra en la figura 1.

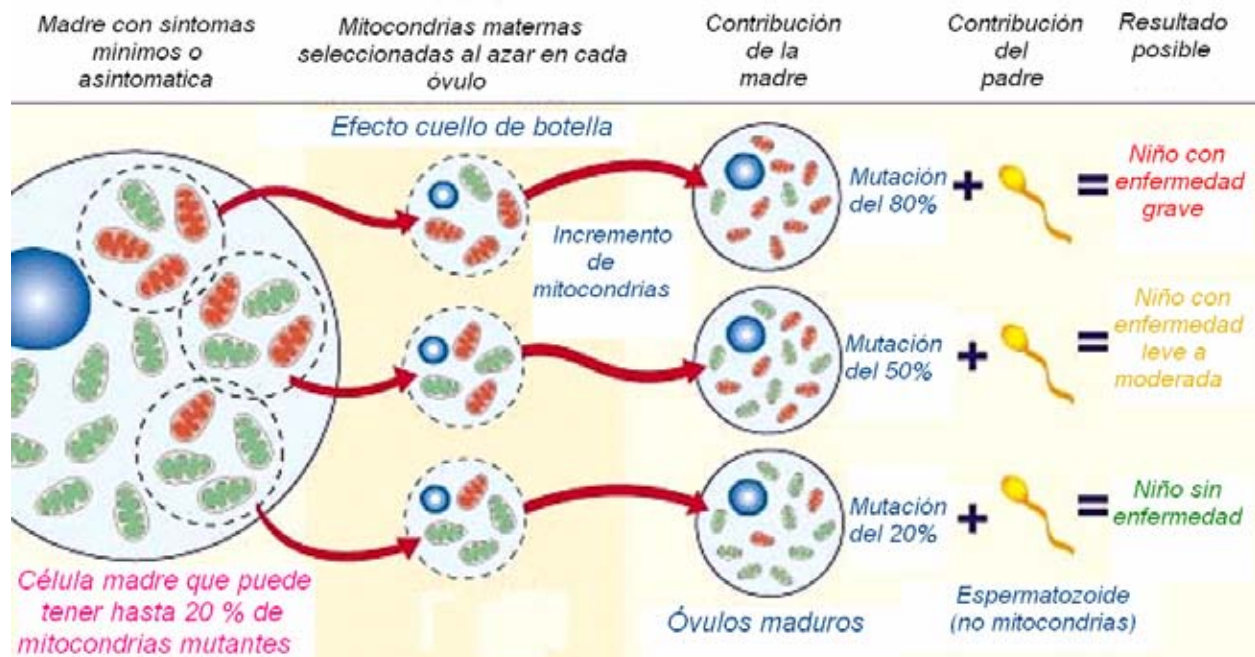


Figura 1. Las mitocondrias maternas se encuentran distribuidas en forma aleatoria tanto las anormales como las normales, esto hace que en el momento de la división celular para la formación de cada óvulo, el porcentaje de mitocondrias anormales en dicho óvulo en caso de ser fecundado, determinan la presencia o no de enfermedad del nuevo ser. Una madre asintomática puede tener hijos enfermos o también una madre muy sintomática puede tener hijos sanos.

Se les ha llamado encefalomiopatías mitocondriales por la frecuente lesión del encéfalo y tejidos musculares, aunque entre sus sinónimos se encuentran mitocondriopatías, encefalopatías mitocondriales, o citopatías mitocondriales. La naturaleza ubicua del DNA mitocondrial y la genética mitocondrial son responsables de la heterogeneidad clínica de los trastornos de las mitocondrias.

Las enfermedades atribuidas a disfunción de las mitocondrias se comenzaron a conocer en 1962, en el primer caso, una mujer con síndrome hipermetabólico eutiroideo, la biopsia muscular fue anormal² y la primera mutación patogénica en el DNA mitocondrial humano fue descrita en 1988, desde entonces se han reportado más de un centenar de mutaciones en el DNA mitocondrial.³ Se desconoce la frecuencia de las EM en la población infantil, esto debido a las diferencias de manifestaciones clínicas.⁴ Sin embargo en la población adulta se ha estimado una prevalencia de 5.7 por 100,000 habitantes.⁵

Aún cuando este tipo de enfermedades producen afectación multisistémica, algunas tienen manifestaciones principalmente de tipo muscular, motivo por el cual son descritas entre las enfermedades del músculo,⁶ sin embargo, también causan trastornos metabólicos, considerándose, por ejemplo, que de los pacientes con diabetes mellitus (DM) del 0.5% al 2.8% tienen enfermedad mitocondrial.⁷

Otras alteraciones clínicas incluyen deterioro auditivo de leve a severo,⁸ oftalmoplejia progresiva,⁹ neuropatía periférica,¹⁰ retinopatía pigmentaria, más frecuentemente presente en fenotipos de presentación clínica más severo,¹¹ como epilepsia; Araki et al reportaron estado parcial complejo en un paciente con MELAS (siglas en inglés de: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus),¹² síndrome mioclónico progresivo generalizado de origen no epiléptico.¹³ Puede también causar alteraciones miopáticas con mayor selectividad a músculos respiratorios, manifestándose como insuficiencia respiratoria¹⁴ También existen complejas alteraciones clínicas como neuropatía-ataxia-retinitis pigmentaria o la encefalomiopatía neuro gastro intestinal¹⁵

Con la edad el comportamiento clínico es diferente; un trabajo reveló que en niños son más frecuentes los trastornos metabólicos¹⁶, mientras que la encefalomiopatía es más frecuente en los adultos que también presentan enfermedad mitocondrial en la misma área geográfica.⁴ Por otro lado una enfermedad mitocondrial puede cursar asintomática durante la niñez y la juventud, para manifestarse en edades seniles como neuropatía en la vejez.¹⁷

El diagnóstico de las EM se realiza en base a los datos clínicos, microscopía óptica y electrónica de la biopsia muscular. El elemento característico, como hallazgo anormal del tejido muscular de las EM son las fibras rojas rasgadas (FRR), que corresponden a acúmulos de mitocondrias anormales a nivel subsarcolema de las fibras y demostradas con la tinción tricrómico modificada de Gomori (T-G). Se considera que el mtDNA defectuoso debe ser del 85% o más para poderse observar esta alteración; debe tomarse en cuenta, sin embargo, que las FRR no están presentes en algunas mitocondriopatías como el caso de la neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria (NARP). En los casos en donde la microscopía de luz no es concluyente, no se descarta EM, debe por ello complementarse con microscopía electrónica y estudio bioquímico de cadena respiratoria o búsqueda de la mutación del DNA mitocondrial en el tejido muscular.

Las EM en los adultos son:

OPE

Nombre completo: Oftalmoplejía Progresiva Externa.

Síntomas: Oftalmoplejía progresiva externa, retinitis pigmentosa, disfunción del sistema nervioso central.

SKS

Nombre completo: Síndrome Kearns-Sayre.

Síntomas: oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, bloqueo cardiaco e hiperproteinorraquia, con trastornos neuroendócrinos.

AOL

Nombre completo: Atrofia óptica de Leber.

Síntomas: Principalmente ceguera en varones jóvenes, menos común demencia leve, ataxia, espasticidad, neuropatía periférica y defecto de la conducción cardíaca.

MERRF

Nombre completo: Epilepsia mioclónica con FRR.

Síntomas: Epilepsia mioclónica, ataxia progresiva, debilidad, degeneración muscular, sordera y demencia.

NARP

Nombre completo: Neuropatía, Ataxia y Retinitis pigmentaria. Inicio en adultos jóvenes, puede tener neuropatía sensitiva, ataxia, convulsiones, demencia y retinitis pigmentosa

MELAS

Siglas en ingles de: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos similares a ictus, su edad de aparición es en adolescentes o jóvenes.

Estos pacientes pueden tener eventos sugerentes de infarto cerebral sin embargo el territorio vascular es atípico y los sitios de lesión están hiperperfundidos a diferencia de un infarto.

MNGIE

Encefalopatía mioneurogastrointestinal, con diarrea crónica intratable y pseudo obstrucción intestinal recurrente.

Las alteraciones de las enfermedades mitocondrial por órganos comprenden:

Tabla 1. Problemas Asociados a las Citopatías Mitocondriales	
ÓRGANOS	PROBLEMAS POSIBLES
Cerebro	Retraso en el desarrollo, retardo mental, demencia, convulsiones, migrañas, alter. siquiátricas
Nervios	Debilidad, dolor neuropático, arreflexia, dispepsia, pseudo obstrucción, desmayos, dishidrosis
Músculos	Debilidad, hipotonía, calambres, dolor muscular
Riñones	Tubulopatía proximal con pérdida de proteínas, magnesio, fósforo y otros electrolitos
Corazón	Defectos de la conducción cardíaca y miocardiopatía
Hígado	Hipoglucemia, falla hepática
Ojos	Pérdida de visión y ceguera
Oídos	Pérdida auditiva y sordera
Páncreas	Diabetes y falla pancreática exocrina (incapacidad para generar encimas digestivas)
Sistémico	Incapacidad para subir de peso, corta estatura, fatiga, disnea constante e intermitente

Justificación

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de enfermedades que afectan a diversos órganos y tejidos, su involucramiento a sistema nervioso central y músculo son los de mayor relevancia clínica y que en la evolución desarrollan deterioro, discapacidad, alteraciones clínicas notables hasta la invalidez y la muerte en cuestión de algunos años, se considera por ello relevante establecer un diagnostico mas tempranamente, conocer cuales enfermedades de origen mitocondrial son las mas frecuentes y las alteraciones clínicas mas severas en los pacientes atendidos en nuestro instituto.

Con el conocimiento de esto, es factible optimizar la infraestructura para el estudio y manejo de estos enfermos, pudiendo con ello influir de manera favorable en la evolución, calidad de vida, rehabilitación y pronostico de las enfermedades mitocondriales.

Planteamiento del problema

- ¿Qué EM son atendidas en nuestro instituto?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes con EM atendidos en este instituto?
- ¿Cuál es la evolución de los pacientes con EM captados en el INNyN?

Objetivos

Conocer la frecuencia de las enfermedades mitocondriales que se atienden en este instituto de neurología

Conocer las manifestaciones clínicas en la población de pacientes con EM captados en el INNyN.

Establecer la secuencia de datos clínicos y paraclínicos que puedan promover un valor diagnóstico de enfermedad mitocondrial específico.

Hipótesis

Por tratarse de un trabajo descriptivo no se considera aplicable la implementación de una hipótesis.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes captados en este INNyN de Marzo del 2002 a Agosto del 2005 con manifestaciones clínicas y biopsia de músculo esquelético diagnósticas de alguna EM.

La biopsia muscular se consideró positiva para enfermedad mitocondrial si se evidenciaron fibras rojas rasgadas en la tinción T-G, además de fibras negativas en la técnica de COX. (Ver figuras 2 a 5)

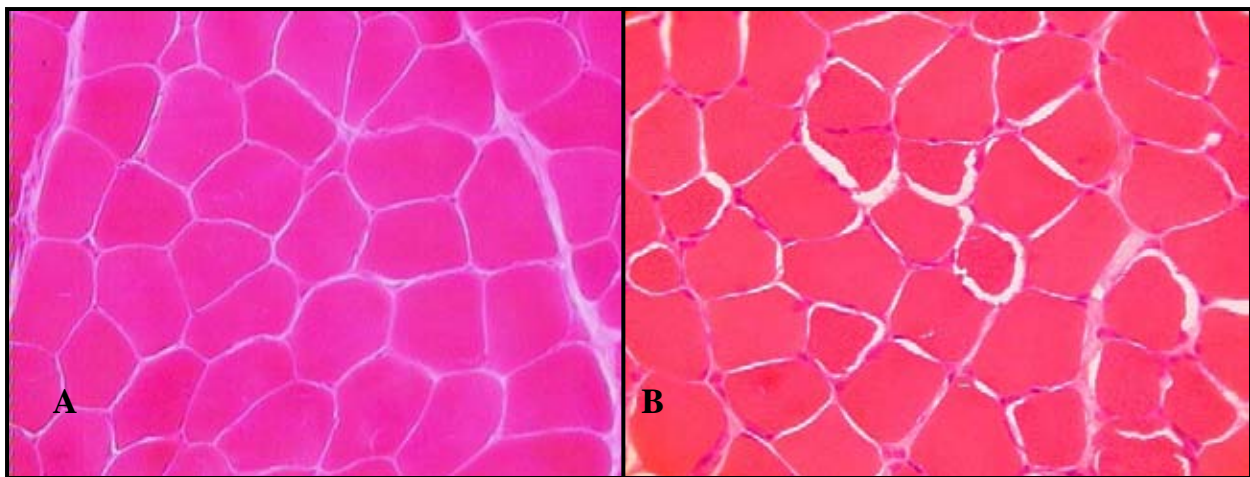


Figura 2. Tinción de hematoxilina y eosina (H-E) en donde se muestran fibras musculares: A muestra una biopsia normal y B heterogeneidad en el tamaño y forma de las fibras.

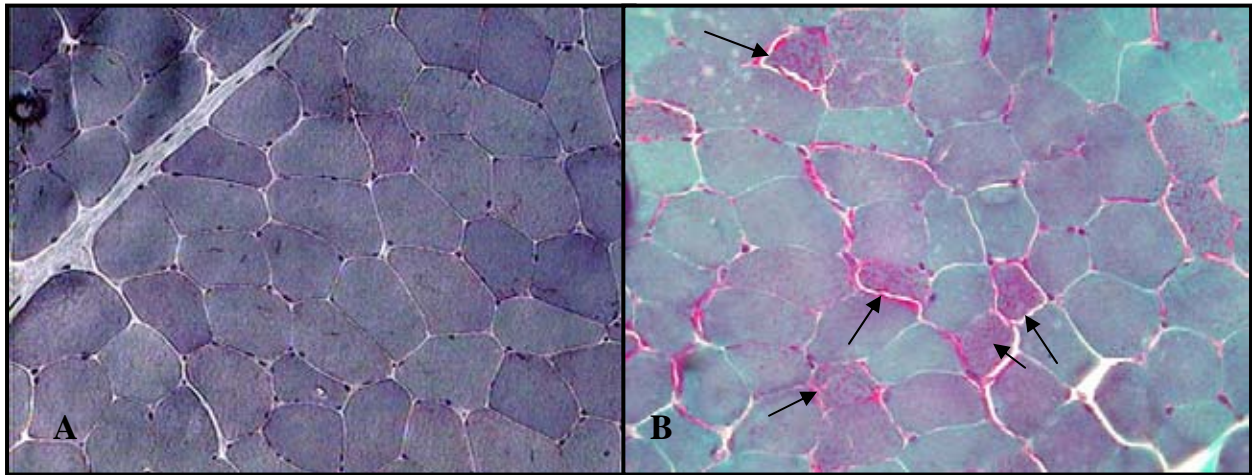


Figura 3. Tinción tricrómico modificado de Gomori (TMG) en donde se muestran fibras musculares: A muestra una biopsia normal y B muestra los acúmulos mitocondriales anormales que se traducen en Fibras rojas rasgadas (FRR) (Flechas)

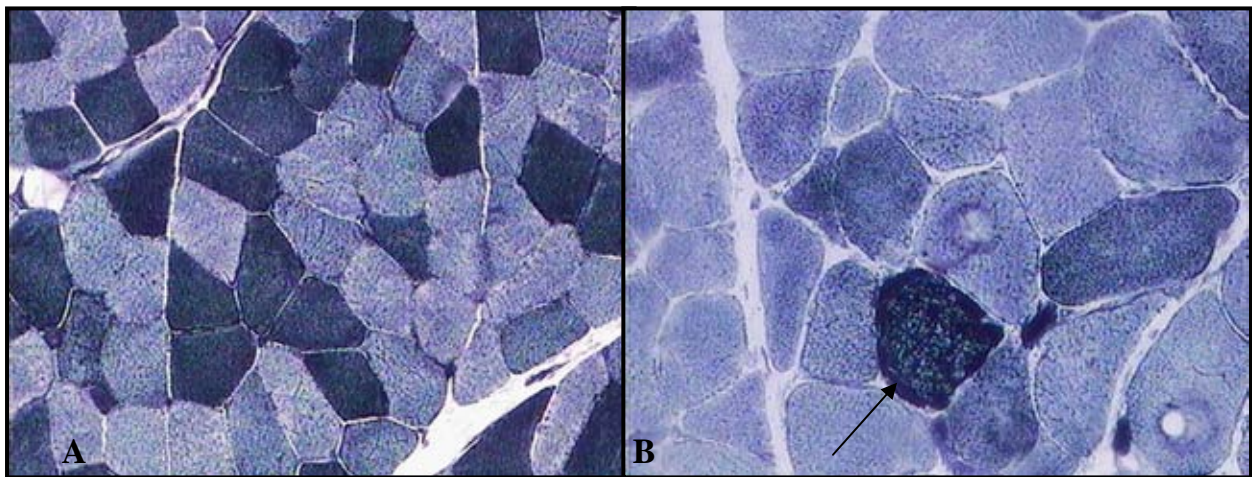


Figura 4. Técnica NADH de fibras musculares en la cual se observa en A normalidad y B una fibra roja rasgada (Flecha). (Con esta técnica también se la ha llamado fibras azules rasgadas por el color que toman). En A los diferentes tonos en azul se debe a los tipos de fibras y no a una anomalía.

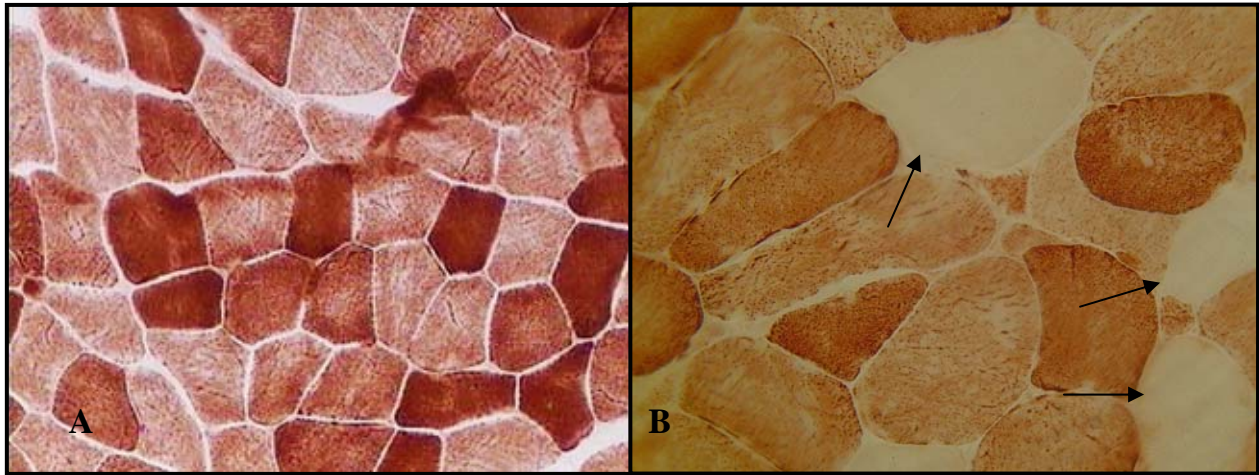


Figura 5. Técnica de COX (Citocromo C Oxidasa). En A se aprecia normalidad, la diferencia de tonalidades se debe al tipo de fibras y B muestra las llamadas fibras COX negativas, estas son fibras musculares que se tornan completamente pálidas e indican una parcial deficiencia en el complejo IV de la cadena respiratoria. (Flechas)

Criterios de exclusión

Pacientes cuya biopsia de músculo con otras tinciones y técnicas mostrara alteraciones metabólicas de lípidos o carbohidratos.

Los pacientes que aún registrados bajo diagnóstico de EM no tuvieron disponible su expediente (Pacientes de otras instituciones)

Material y métodos

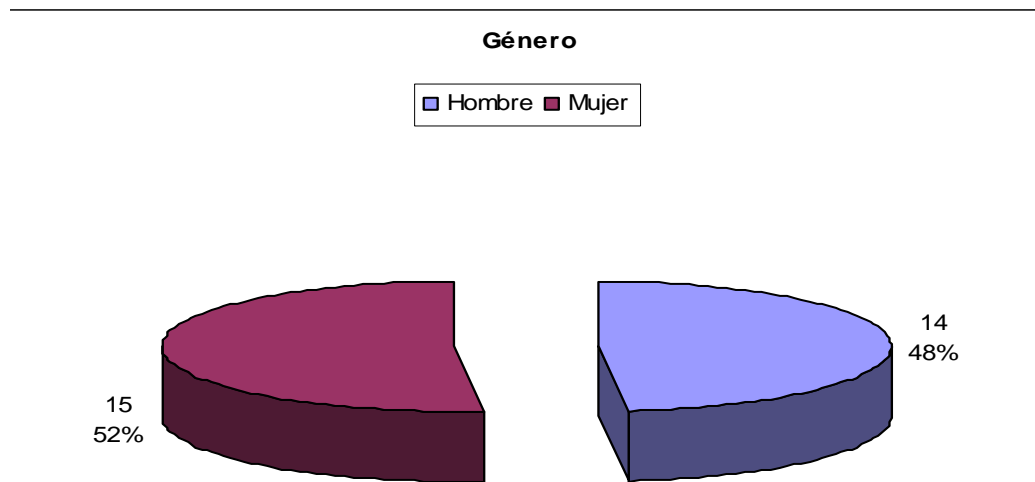
- Se captaron pacientes atendidos en este INNyN de Marzo del 2002 a agosto del 2005 con diagnóstico de EM.
- Se tomó como banco de datos los registros de pacientes en el servicio de “Enfermedad de Nervio y Músculo” que tuvieron como diagnóstico probable EM o alguno de sus sinónimos.
- De estos pacientes se procedió a revisar su biopsia de músculo considerándose para este estudio las que mostraran FRR en tinción TG y fibras negativas en la técnica de COX.
- De estos pacientes, se procedió a consultar el expediente para el vaciamiento de los datos demográficos, clínicos y paraclínicos en una base de datos creada para la clínica de “Enfermedad de nervio y músculo” del INNn tomando como plataforma el software SPSS 11.0
- Los datos específicos necesarios para la realización del presente trabajo fueron obtenidos de dicha base

- Se excluyeron los casos en los que el expediente no pudo obtenerse.
- La estadística utilizada en este trabajo es descriptiva.

Resultados

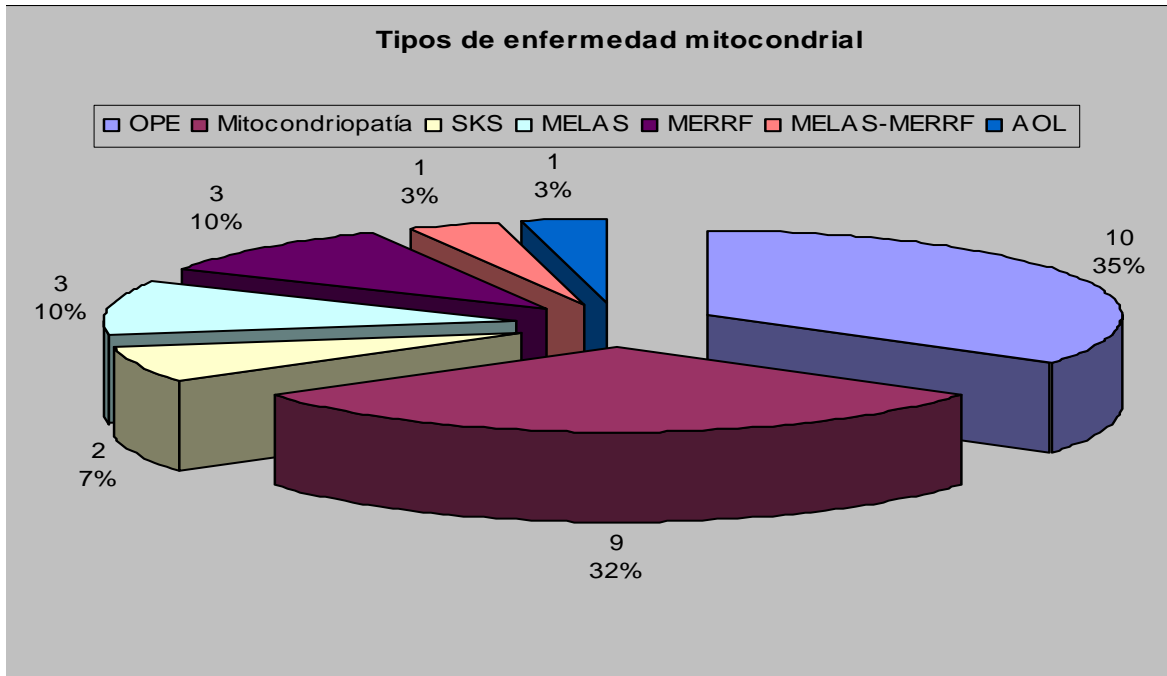
- Se incluyeron de manera inicial 134 casos con diagnóstico de probable citopatía mitocondrial.
- De ellos, se eliminaron 96 por no tener fibras rojas rasgadas o fibras COX negativas, aunque mostraran acúmulos mitocondriales periféricos (con las tinciones TG y la reacción enzimática NADH).
- De los 38 restantes, solo se pudo obtener el expediente clínico de 29, los cuales fueron incluidos en este estudio.

La población de pacientes con CM no presentó diferencia en cuanto a género, esquematizado en la siguiente gráfica



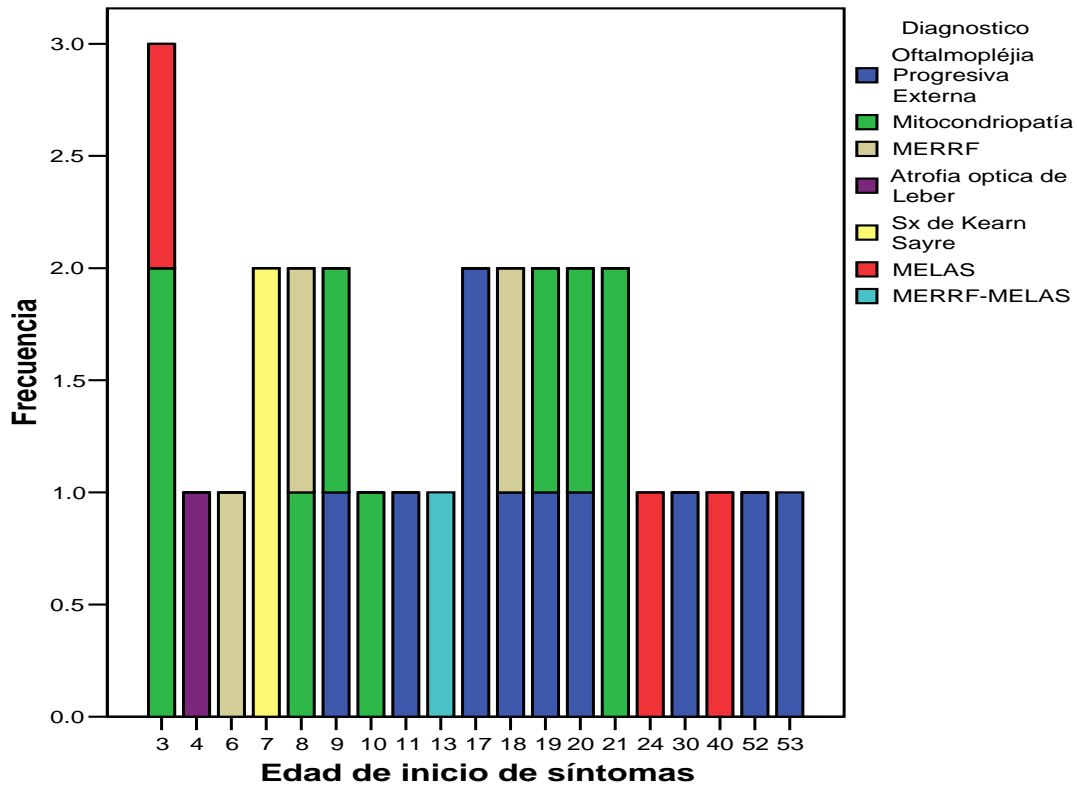
Gráfica 1. Género de los pacientes con EM.

En cuanto a los tipos de enfermedad mitocondrial lo más frecuente fue la OPE con 10 casos (35%) y bajo el diagnóstico de mitocondriopatía no especificada en los síndromes antes descritos 9 casos (32). Seguido de ellos estuvieron el MERRF y MELAS con 3 pacientes (10%) cada uno, el SKS 2 casos y finalmente con un caso cada uno (3%) la AOL y el síndrome de sobreposición MELAS-MERRF. (Ver Gráfica 2).



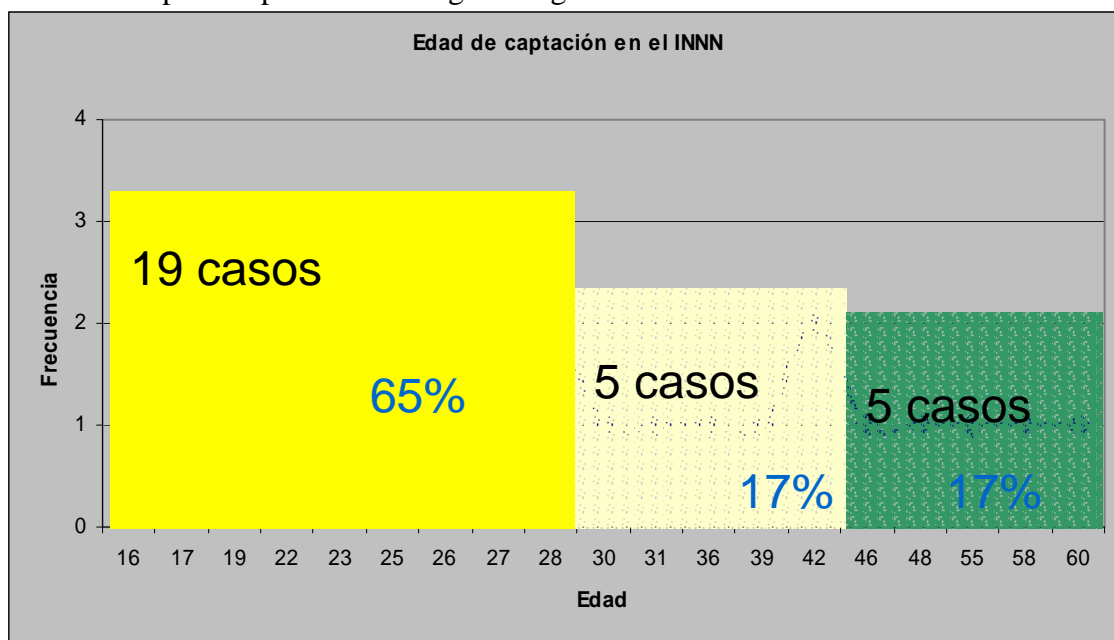
Gráfica 2. Tipos de enfermedad mitocondrial por frecuencia.

La edad de inicio de los síntomas, fue muy heterogénea, siendo la menor a los 3 años y la mayor a los 53 años, no hubo algún tipo de EM que se correlacionara con edad de aparición específica, esto puede verse en la siguiente gráfica.



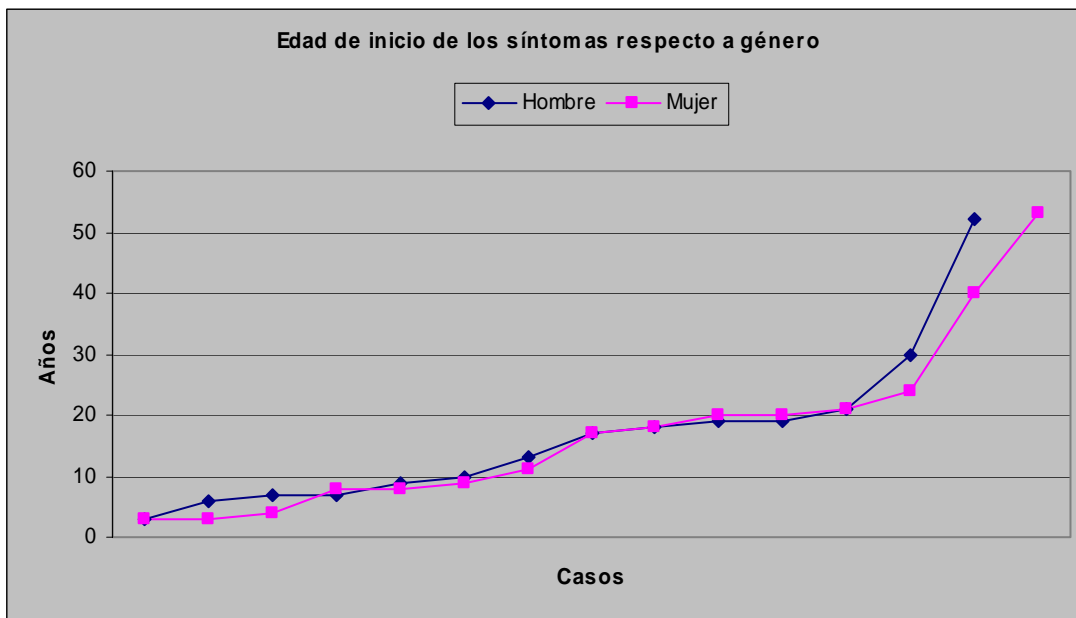
Gráfica 3. EM con edad de inicio de síntomas.

Al tratar de correlacionar las edades de captación en el INNyN respecto a frecuencia, encontramos que el 65% de los casos estaba en el grupo de los 15 a los 30 años, y el 34% restante se distribuyó por igual en los rangos de edad de los 30 a los 45 y los 45 a los 60 años. Como se puede apreciar en la siguiente gráfica.



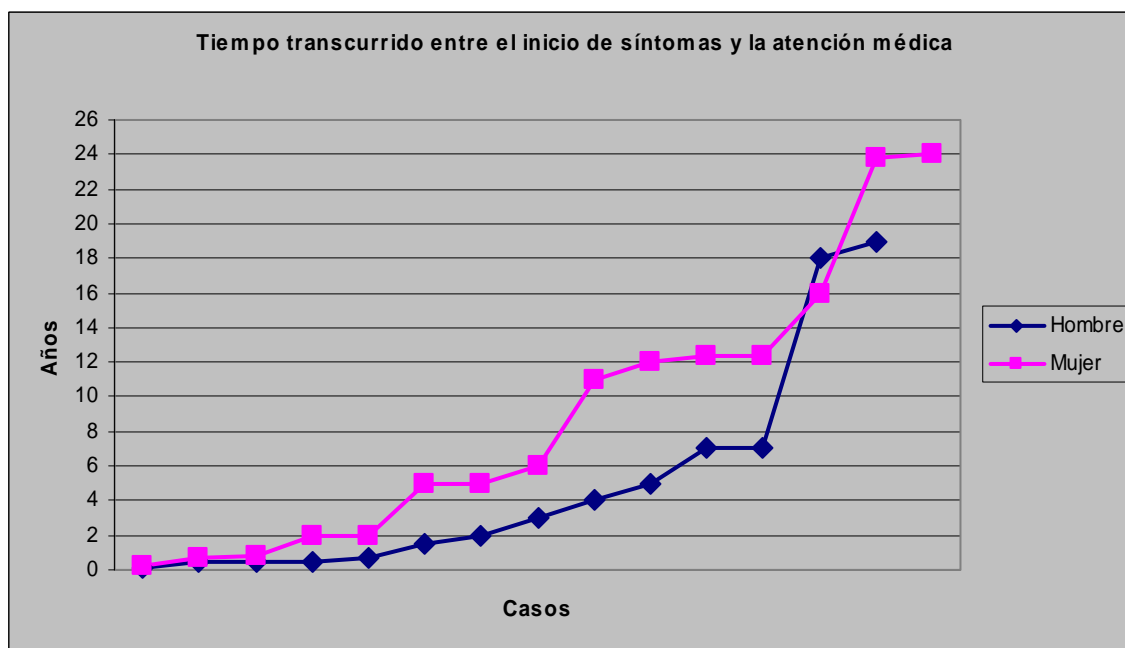
Gráfica 4. Edades en que fueron captados los pacientes en este INNN

La edad de inicio de síntomas tampoco tuvo diferencia respecto a género, como puede apreciarse en la siguiente gráfica.



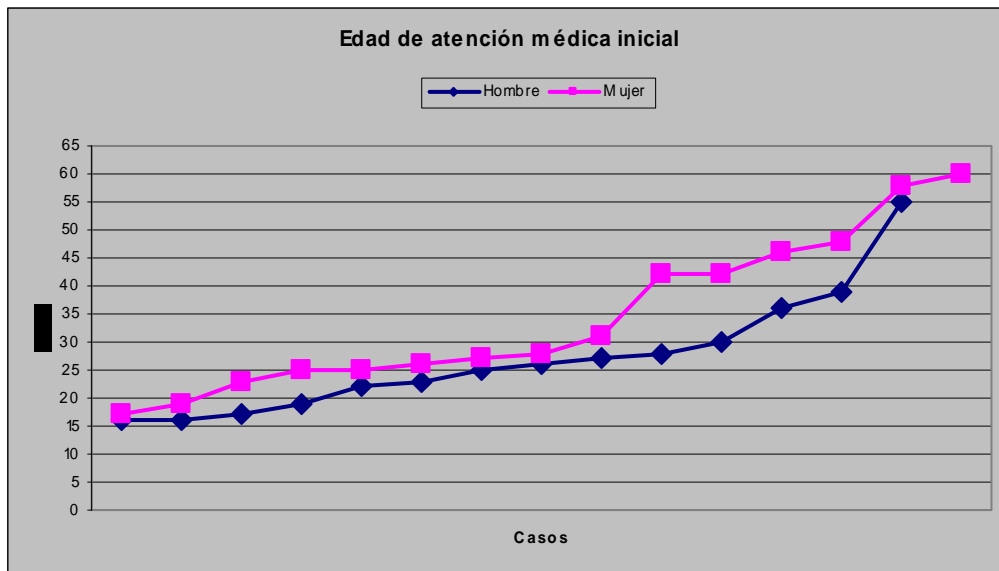
Gráfica 5. Edad de inicio de los síntomas respecto a género

Encontramos que al considerar entre el tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y la primera atención médica respecto al género, esta fue muy tardía para las mujeres con una diferencia de 6 años en promedio, respecto a los varones, como se aprecia en la siguiente gráfica.



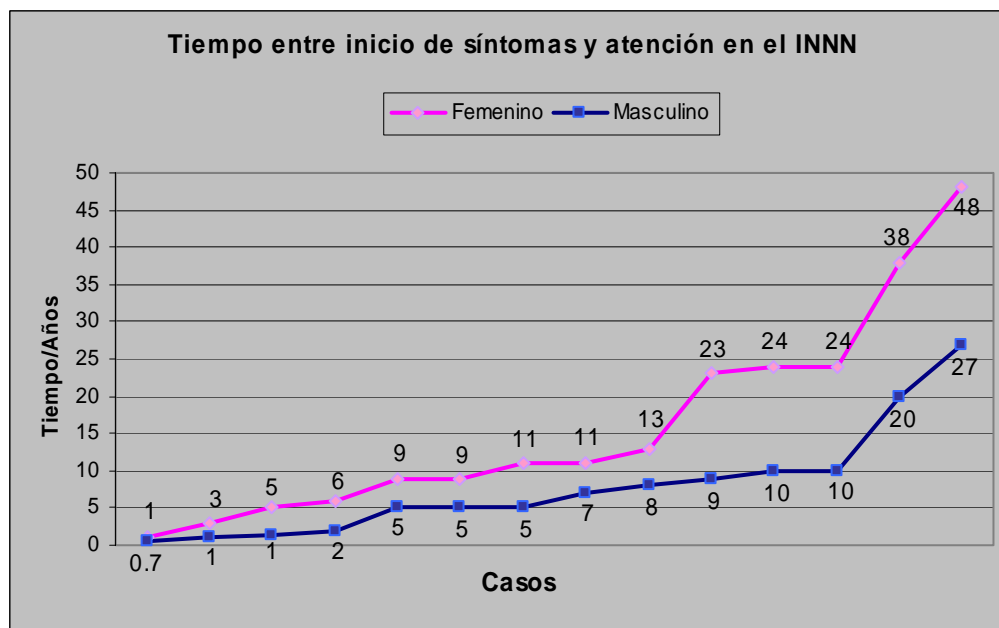
Gráfica 6. Tiempo transcurrido entre la atención médica y la primera atención médica especializada

Considerando que el tiempo de atención respecto al género podría haber influido la edad cronológica, igualmente consideramos este factor respecto al tiempo en que recibieron atención médica, aquí se encontró una vez más la demora en la atención de las mujeres (Siguiendo gráfica).



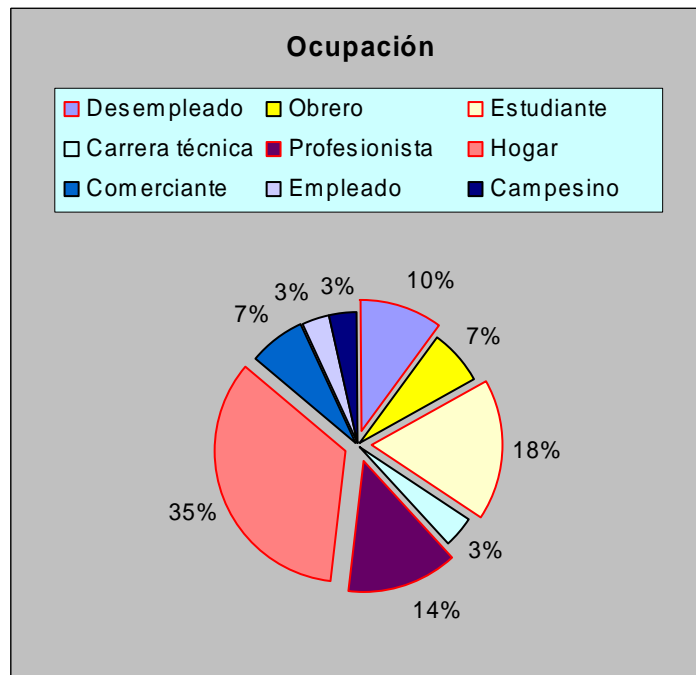
Gráfica 7. Edad de atención médica inicial respecto a género

Aún considerándose no solo el tiempo transcurrido desde la atención inicial en la infancia, esos mismos pacientes al ser enviado a esta institución de tercer nivel, también tuvo un atraso mayor en las mujeres (hay que tomar en cuenta que solo se atienden en el INNyN pacientes de 15 años o más), e incluso el tiempo se duplicó a un promedio de demora de atención para las mujeres de 12 años. (Gráfica 8).



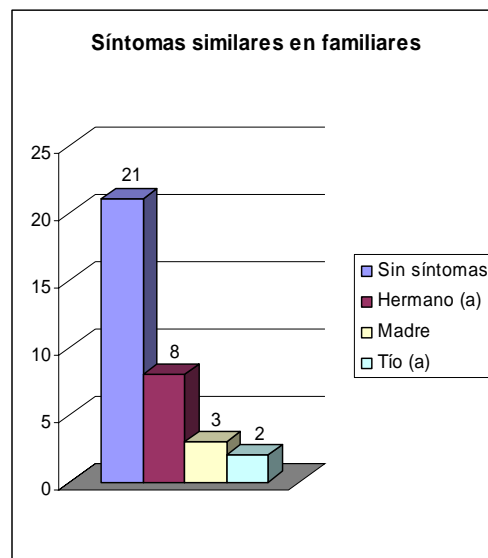
Gráfica 8. Tiempo entre el inicio de los síntomas y atención en el INNN.

La ocupación de estos pacientes los encontramos por distribución en la grafica 9.



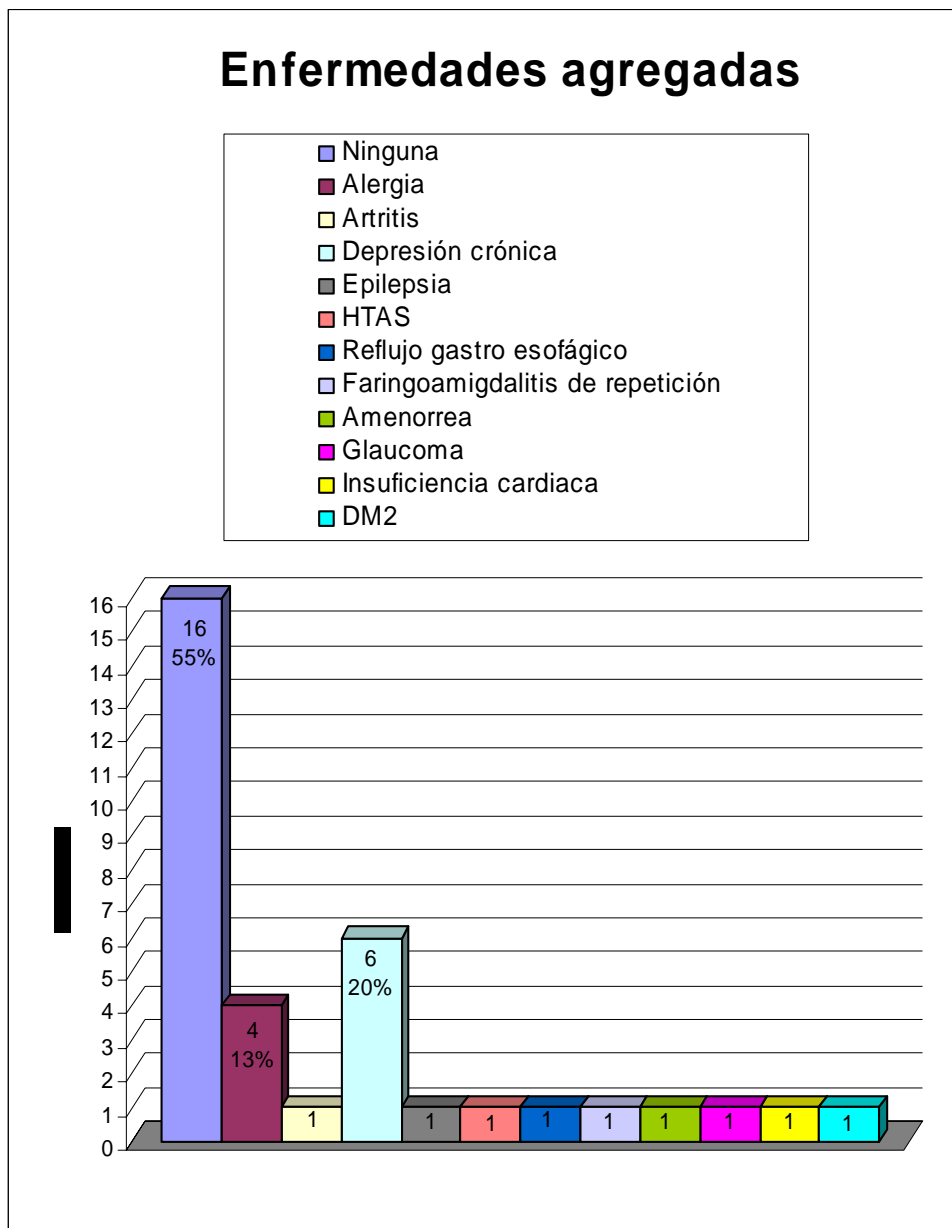
Gráfica 9. Ocupación de los pacientes con EM.

Cuando se consideró la posibilidad de saber si el diagnóstico pudo haberse realizado antes en base a los datos clínicos del paciente, si algún componente de la familia tenía datos clínicos similares o parecidos, encontramos muy poca correlación, poco más de la tercera parte tuvo dicho antecedente, el familiar más frecuente fue un hermano, (28%) seguido de la madre (10%) y finalmente un tío (7%). (Gráfica 10).



Gráfica 10. Síntomas similares a los del paciente presente en familiares

Nos llamó la atención que en general la mayoría de los pacientes tenía enfermedades agregadas a su EM, algunas de ellas podrían atribuirse a parte de la misma enfermedad, pero otras no, tal es el caso de la depresión crónica (20%) que en este grupo de pacientes fue más elevado que lo que se encuentra en la población general. (Gráfica 11).

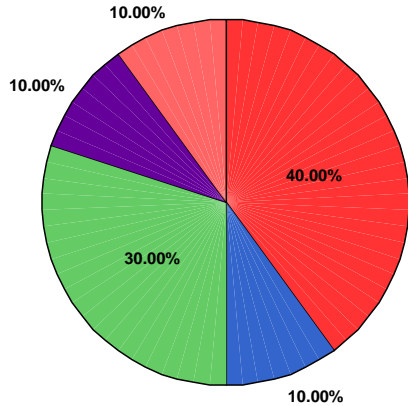


Gráfica 11. Enfermedades agregadas en los pacientes con EM.

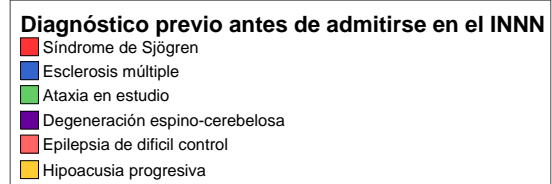
Considerando que uno de los propósitos de este trabajo es poder establecer una pauta diagnóstica dirigida desde los datos previos del paciente y los diagnósticos previos, separamos cada uno de esto con respecto al diagnóstico actual, como pueden apreciarse de las gráficas 12 a la 15, no encontramos un esquema diagnóstico específico, pero si un grupo de patologías.



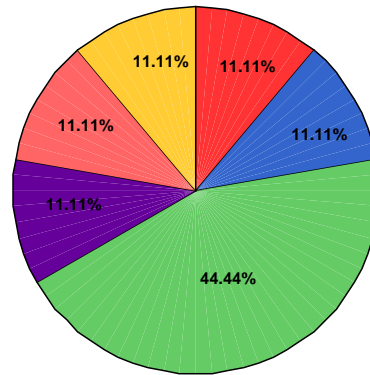
Oftalmopléjia Progresiva Externa



Gráfica 12



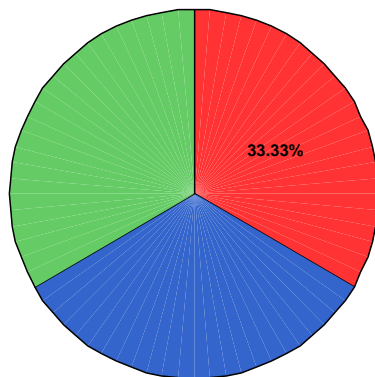
Mitocondriopatía



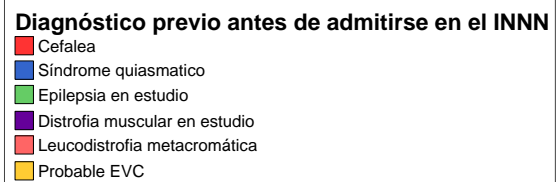
Gráfica 13



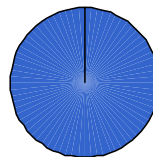
MERRF



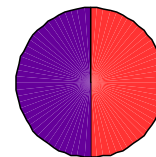
Gráfica 14



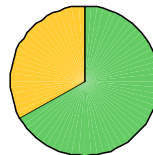
Atrofia óptica de Leber



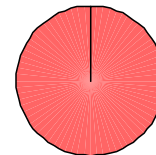
Sx de Kearns Sayre



MELAS



MERRF-MELAS



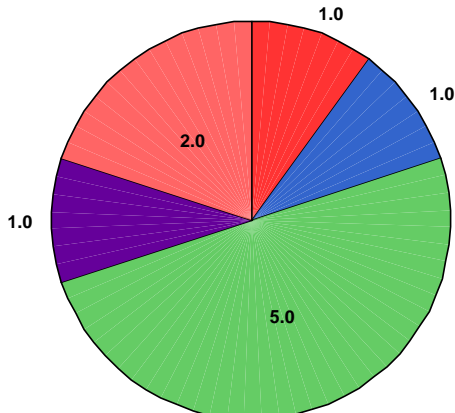
Gráfica 15

Tratamos de correlacionar un conjunto de síntomas y signos presentes en los pacientes que pudieran ser diagnóstico específicos, para ello abordamos cada una de mas EM de forma independiente, encontrando una diversidad de combinaciones que si bien no son específicas, al menos podemos considerar que cuando un paciente presente alguna combinación de ellos, puede estar en relación directa a una EM. (Gráficos del 16 al 19).

Síntomas principales que motivaron la atención

- Astenia y fatiga fácil
- Hipoacusia, vertigo y diplopia
- Ptosis y oftalmoplejia progresiva
- Ptosis y oftalmoparesia
- Ptosis, oftalmoplejia progresiva y debilidad general

Oftalmopléjia Progresiva Externa

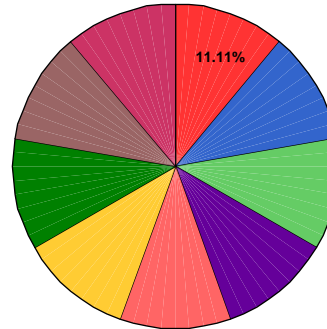


Gráfica 16

Síntomas principales que motivaron la atención

- Astenia, fatiga fácil y mialgia
- Debilidad progresiva y mialgias
- Atáxia, mioclonía y disartria
- Ataxia, disartria, paraparesia
- Ataxia, disartria y temblor
- Ataxia, fatiga fácil y trastorno de aprendizaje
- Ataxia y anacusia
- Epilepsia mioclónica, CCTCG y retraso psicomotriz
- Hipoacusia progresiva y deterioro cognitivo

Mitocondriopatía

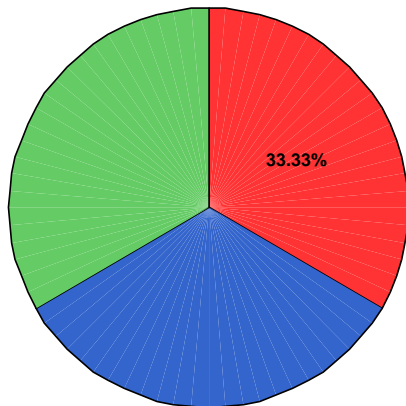


Gráfica 17

Síntomas principales que motivaron la atención

- Mioclonias
- Ataxia, mioclonías y deterioro cognitivo
- Epilepsia mioclónica, deterioro cognitivo y disfagia

MERRF

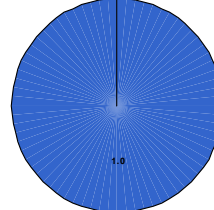


Gráfica 18

Síntomas principales que motivaron la atención

- Ptosis, oftalmoparesia y disfagia
- Disminución Visual y cefalea
- Ataxia, disartria y epilepsia
- Epilepsia mioclónica, CCTCG y retraso psicomotriz
- Epilepsia y deterioro cognitivo
- Hipoacusia progresiva, cefalea y hemiparesia
- Ptosis, oftalmoplejia progresiva e insuficiencia cardiaca

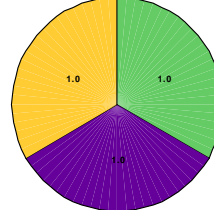
Atrofia optica de Leber



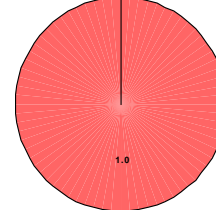
Sx de Kearn Sayre



MELAS

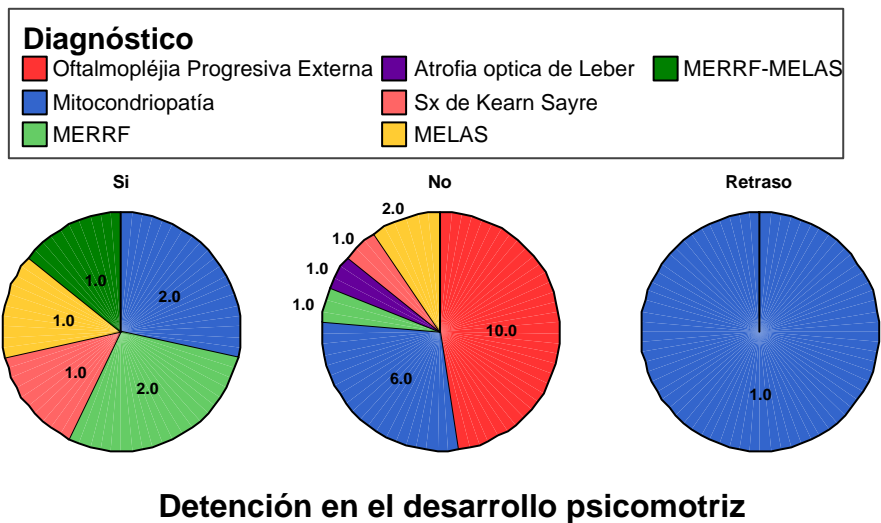


MERRF-MELAS



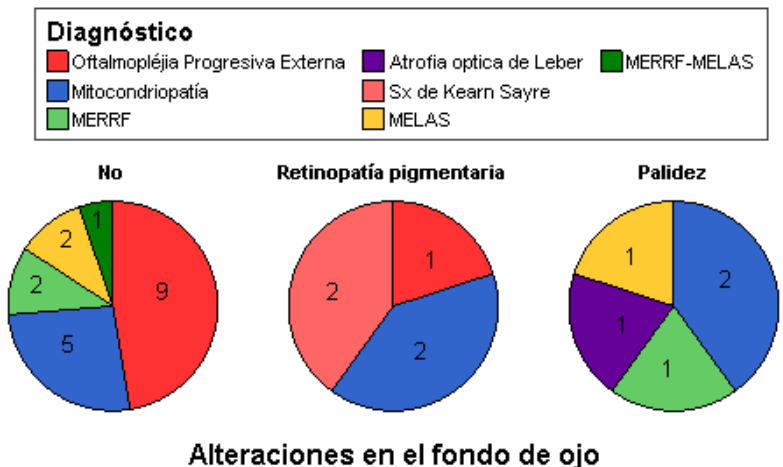
Gráfica 19

Un dato que encontramos con cierta frecuencia en los pacientes es la presencia de alteración en el desarrollo psicomotriz y retraso mental, con respecto a las diferentes EM los resultados fueron los siguientes (Gráfica 20).



Gráfica 20. Detención en el desarrollo psicomotriz y retraso mental en pacientes con EM.

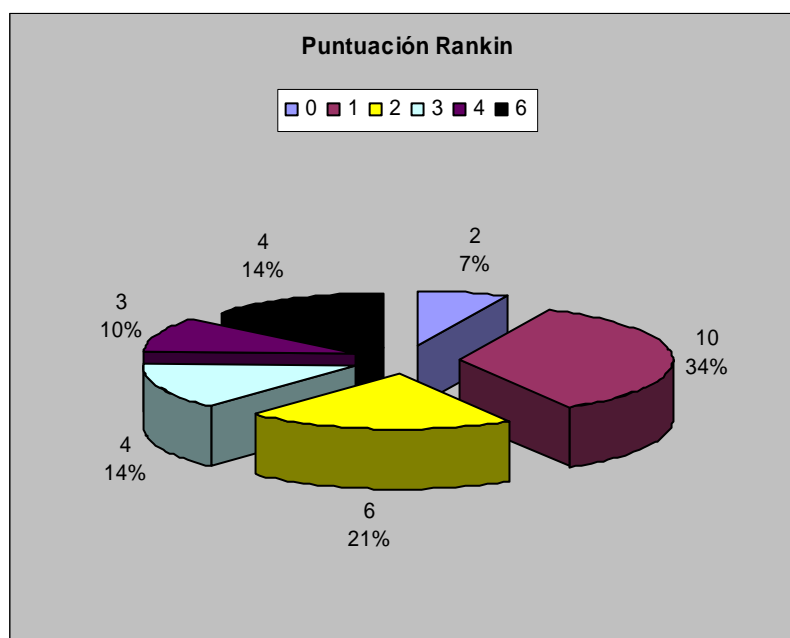
Las alteraciones en el fondo de ojo notamos que se encontró con mucha frecuencia en EM que normalmente no se comenta estas alteraciones fueron variadas desde la retinopatía pigmentaria leve hasta la atrofia papilar, hubieron pacientes normales y el comportamiento por EM fue la siguiente (Gráfica 21).



Gráfica 21. Alteraciones en el fondo de ojo de pacientes con EM.

Utilizamos 2 escalas diferentes para establecer la disfuncionalidad de los pacientes, 18 pacientes (47% tuvieron Rankin de 0 a 2, (sin síntomas a discapacidad leve), 7 (24%) tuvieron Rankin de 3 a 4 (discapacidad moderada a severa; ningún paciente tuvo 5 puntos), 4 (14%) pacientes ya fallecieron. Esto podemos apreciarlo en la gráfica 22. La tabla 2 es la escala modificada de Rankin.

Tabla 2. Escala de Rankin (Modificada)		
0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderada a severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

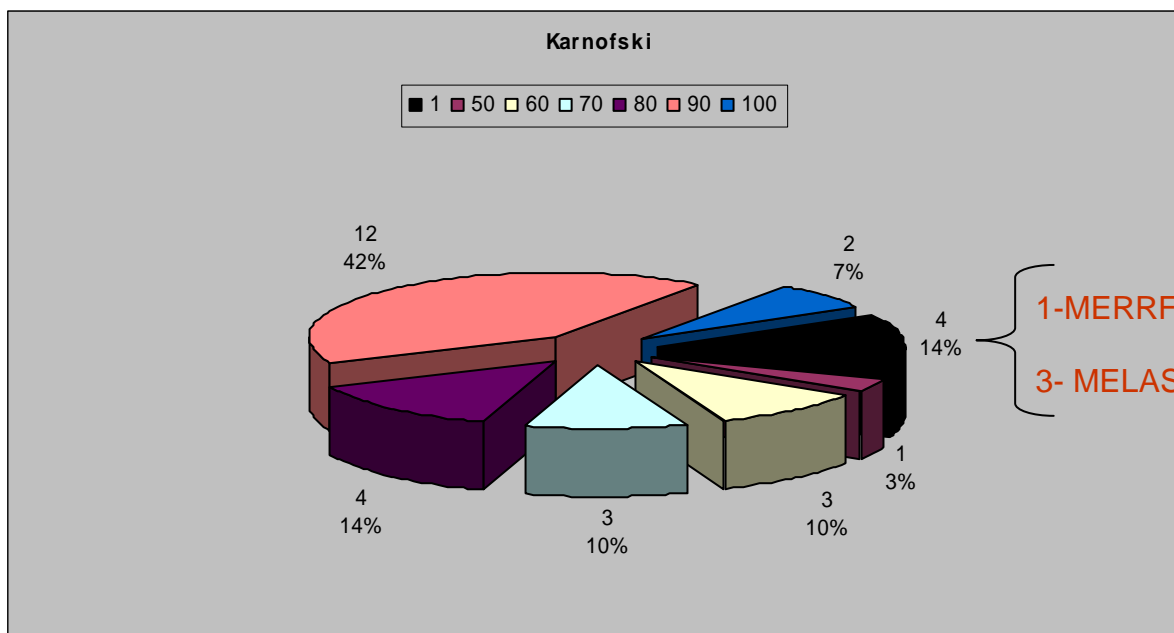


Para conocer el grado de discapacidad y funcionalidad de los pacientes utilizamos la escala de Karnofski que aunque fue diseñada inicialmente para pacientes con malignidad, es una escala confiable para conocer el grado de independencia funcional de los pacientes.

En total 18 (62%) pacientes estuvieron totalmente Karnofski de 80 a 100; normales o con incapacidad leve, que sin embargo le permitía realizar sus actividades cotidianas, 7 (24%) tuvieron puntuación de 50 a 70 puntos; discapacidad moderada a severa y 4 (14%) ya fallecieron. De los fallecidos, 3 correspondieron a MELAS y 1 a MERRF (Ver tabla 3 y grafica 23).

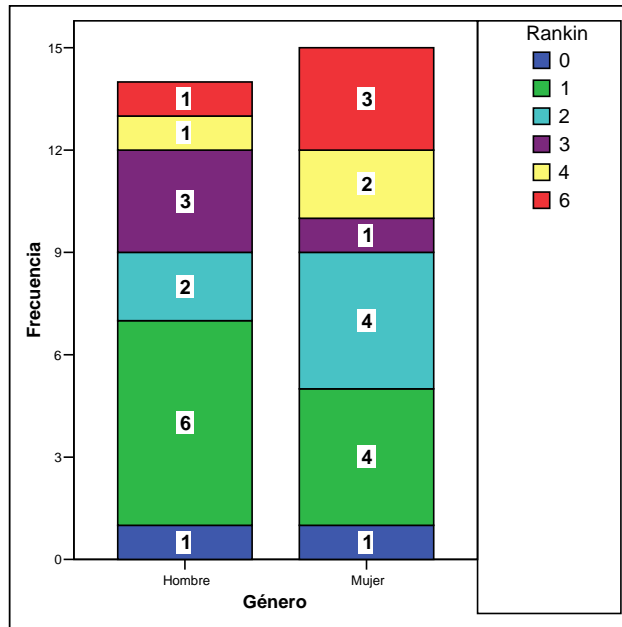
Gráfica 20. Puntuación

Tabla 3. Escala de Karnofski de grado de funcionalidad	
100.	Normal.
90.	Llevar a cabo sus actividades normales. Escasos síntomas y signos.
80.	Realiza sus actividades normales con esfuerzo. Algunos síntomas y signos.
70.	Incapaz de realizar sus actividades normales. Atiende sus cuidados personales. Requiere asistencia médica ocasional.
60.	Atiende la mayoría de sus cuidados personales. Asistencia médica frecuente.
50.	Requiere ayuda en sus cuidados personales y considerable asistencia médica.
40.	Incapacitado.
30.	Seramente incapacitado. Necesita hospitalización y tratamiento de sostén.
20.	Muy enfermo y hospitalizado.
10.	Moribundo.
1.	Fallecido.



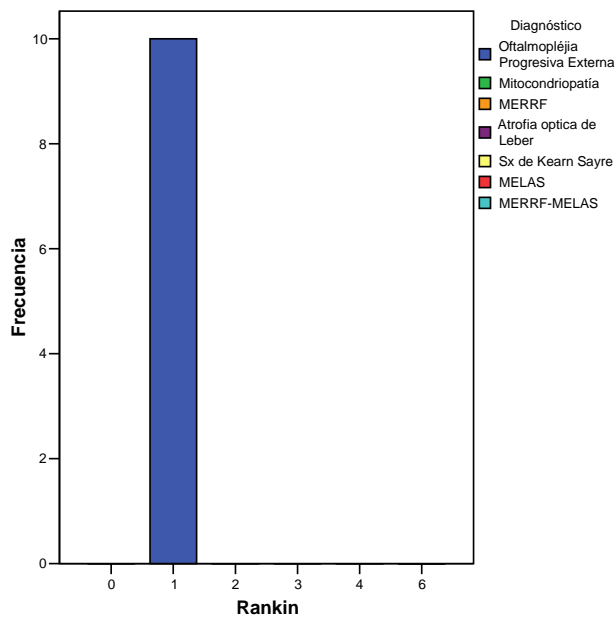
Gráfica 23. Karnofski de los pacientes con EM.

Al correlacionar el género respecto al grado de discapacidad y muerte, no pareciera que esto influye, sin embargo si es llamativo que de los 4 fallecidos, 3 correspondan a mujeres (Gráfica 24).



Gráfica 24. Rankin comparativo entre ambos géneros.

Comparamos igualmente la presencia de discapacidad respecto al diagnóstico para saber si esto influyó, a pesar de que para algunas EM esto no pareció ser diferente, para otras fue notable la diferencia, por ejemplo la OPE permaneció en un buen nivel funcional con Rankin de 1 mientras que todos los pacientes de MELAS (3) ya habían fallecido (Gráfica 25).



Gráfica 25. Rankin comparativo entre las diferentes EM.

Discusión.

Las EM son un grupo de enfermedades que tienen como común denominador la disfunción de las mitocondrias, en este trabajo no encontramos predominio en algún género.

Las diferentes EM que encontramos, revela mayor frecuencia de OPE, seguido del diagnóstico de mitocondriopatía, se catalogó así, cuando no se encontraron datos para poder agruparla en algún subtipo de EM, el tercer lugar en frecuencia fueron MELAS y MERRF con 3 casos cada uno; posteriormente AOL y un síndrome de sobreposición MELAS-MERRF. No se encontraron casos de MINGIE ni NARP; en el caso del NARP, la explicación es que la microscopía óptica de esta patología no revela FRR,^{2, 15} aunque si fibras COX negativas, no tuvimos pacientes con COX negativas y datos clínicos en relación a NARP, es posible que esta mitocondriopatía no se manifieste en nuestra población. Por otra parte el no tener casos de MNGIE lo atribuimos a que es una citopatía mitocondrial con notables alteraciones gastrointestinales crónicas como diarrea y suboclusión intestinal por ello estos pacientes no son referidos a este instituto, aunque cabría esperarse que se enviaran como interconsulta para el diagnóstico con biopsia muscular, una razón para no tener estos pacientes pudiera ser que son subdiagnosticados.

La edad de inicio de los síntomas fue muy heterogénea, desde edades infantiles de 3 años hasta los 53 años, similar a lo reportado en la literatura.^{4,17} Buscamos la presencia de una relación entre la edad de inicio de síntomas, y alguna citopatía mitocondrial específica, sin embargo no hubo tendencia alguna, a excepción de la AOL, el único caso inició sus síntomas a los 4 años. Por género tampoco hubo diferencia, hombres y mujeres iniciaron sus síntomas clínicos a las mismas edades, sin embargo nos parece interesante el hecho de que cuando comparamos el tiempo que transcurrió entre la aparición de síntomas y una atención médica especializada, los niños fueron llevados menos tardíamente a la atención médica, esto se repitió en las edades juveniles y adultas, siempre con mayor demora en la atención de las mujeres, esto en algunos casos llegó a ser hasta con 20 años de diferencia.

La ocupación de estos pacientes la principal fue labores del hogar (35%) seguido de estudiantes (18%), en estas poblaciones la presencia de la enfermedad debe diagnosticarse y tratarse de forma temprana para disminuir las discapacidades y secuelas, especialmente los estudiantes, pues en parte de ello depende que sus estudios queden trancos o se concluyan, para verse favorecidos en su vida futura.

Nos llamó la atención que encontramos principalmente como comorbilidades agregadas la depresión crónica y procesos alérgicos, la primera en el 20% de los casos, este hallazgo es interesante si lo comparamos con la población general en la que la prevalencia de depresión va del 5 al 10%,¹⁸ y por que si bien se ha reportado la presencia de depresión en relación con las CM¹⁹, no se ha relacionado bien la prevalencia, ni mucho menos se la ha estudiado de manera sistemática en estos pacientes, esto abre un campo de investigación para la depresión en las enfermedades mitocondriales, esto es necesario ya que la depresión disminuye la calidad de vida.

Otra comorbilidad aparente que encontramos fueron los procesos alérgicos en el 13% de los casos, lo mas cercano a un disturbio inmunológico descrito previamente, es la mayor

frecuencia de vitiligo en pacientes con EM,²⁰ sin embargo al comparar la prevalencia de procesos alérgicos, se ha reportado que es incluso mayor en la población general (20.7%).²¹

Los diagnósticos considerados de manera inicial en los pacientes con citopatías mitocondriales (CM) fueron variados, tomando en cuenta que uno de nuestros objetivos era poder establecer si algunos síntomas son sugerentes de una CM específica, revisamos el listado diagnóstico global que comprende 20 síndromes diferentes, de forma separada cada CM contaba en promedio con un enlistado de 4 patologías diferentes, lo cual resumimos en la siguiente tabla.

Tabla 4. Citopatías mitocondriales y sus diagnósticos previos.	
Citopatía mitocondrial	Diagnostico previo
OPE	Miastenia Gravis (40%)
	Síndrome de Alstrom (10%)
	Oftalmoplejía en estudio (30%)
	Diplopia en estudio (10%)
	Probable EVC (10%)
Mitocondriopatía	Síndrome de Sjogren (11.1%)
	Esclerosis múltiple (11.1%)
	Ataxia en estudio (44.4%)
	Degeneración espino-cerebelosa (11.1%)
	Epilepsia de difícil control (11.1%)
	Hipoacusia progresiva (11.1%)
MERRF	Crisis mioclónicas (33.3%)
	Ataxia en estudio (33.3%)
	Epilepsia en estudio (33.3%)
AOL	Síndrome quismático en estudio (100%)
SKS	Cefalea en estudio (50%)
	Distrofia muscular en estudio (50%)
MELAS	Epilepsia en estudio (50%)
	Probable EVC (50%)
MELAS-MERRF	Leucodistrofia metacromática (100%)

También buscamos alguna correlación en cuanto a un conjunto de síntomas o signos en el paciente a manera de poderlos asociar a una CM específica, e igualmente la gama de consideraciones fue diversa, lo más frecuente fue la oftalmoplejía progresiva y ptosis para la OPE, sin embargo para las otras citopatías mitocondriales no hubo tendencia, solamente un listado de síntomas y signos, como lo resumimos en la tabla 5.

Tabla 5. Síntomas principales que motivaron la atención	
Citopatía mitocondrial	Síntomas y signos que motivaron su atención.
OPE	Astenia y fatiga fácil (10%)
	Hipoacusia, vértigo y diplopía (10%)
	Ptosis y oftalmoplejía progresiva (50%)
	Ptosis y oftalmoparesia (10%)
	Ptosis, oftalmoplejía progresiva y debilidad general (20%)
Mitocondriopatía	Astenia, fatiga fácil y mialgia (11.1%)
	Debilidad progresiva y mialgia (11.1%)
	Ataxia, mioclonía y disartria (11.1%)
	Ataxia, disartria y paraparesia (11.1%)
	Ataxia, disartria y temblor (11.1%)
	Ataxia, fatiga fácil y trastorno de aprendizaje (11.1%)
	Ataxia y anacusia (11.1%)
	Epilepsia mioclónica y retraso psicomotriz (11.1%)
	Hipoacusia progresiva y deterioro cognitivo (11.1%)
MERRF	Mioclonias
	Ataxia, mioclonias y deterioro cognitivo
	Epilepsia mioclónica, deterioro cognitivo y disfagia
AOL	Disminución visual y cefalea
SKS	Ptosis, oftalmoplejía progresiva e insuficiencia cardíaca
	Ptosis, oftalmoparesia y disfagia
MELAS	Hipoacusia progresiva, cefalea y hemiparesia
	Ataxia, disartria y epilepsia
	Epilepsia mioclónica y retraso psicomotriz
MERRF-MELAS	Epilepsia y deterioro cognitivo

La alteración en el desarrollo psicomotriz estuvo presente en 7 pacientes (35%) incluyendo uno con retraso mental, esto es muy alto si consideramos que en la población general es del 1 al 3%,²² y en los estudios realizados en poblaciones infantiles, no se considera de forma importante a las CM, hubo retraso mental importante en nuestros pacientes el 6%, lo frecuente en nuestros pacientes fue la detención en el desarrollo psicomotriz, caracterizado por disminución en el rendimiento escolar y la habilidad y destreza general.

Las alteraciones al fondo de ojo fueron otro hallazgo frecuente, lo llamativo sin embargo es que en las mismas CM puede o no verse afectado el sistema visual, algunos con retinopatía pigmentaria y otros con palidez de papila, la mayoría de los pacientes con OPE (90%) no presentaban retinopatía. 19 % de los casos presentaba retinopatía pigmentaria y otro 19%

palidez de papila, esto es un poco menor a lo reportado en la literatura, en donde se comenta retinopatía pigmentaria en cerca del 31% y atrofia óptica en el 25% de los pacientes con CM,²³ el significado de esto no lo sabemos, es posible que con el seguimiento de los casos estas alteraciones neurooftalmológicas aparezcan después o tal vez es que el comportamiento clínico de nuestra población es distinto.

En el estado funcional de nuestros pacientes con CM encontramos que más de la mitad (62%) estaban sin discapacidad o con discapacidad leve, (24% con discapacidad moderada a severa. Para esta evaluación utilizamos la escala modificada de Rankin y la escala de Karnofski, ambas revelaron los mismos datos, la mortalidad estuvo presente en 4 casos, buscamos si la discapacidad y el fallecimiento tenían correlación con el género y encontramos que de los 4 fallecimientos 3 correspondían a mujeres, 3 correspondían a MELAS y 1 a MERRF.

Cuando correlacionamos el grado funcional respecto a la CM con la finalidad de encontrar alguna tendencia, aparentemente el mejor estado funcional correspondió a OPE, la totalidad de ellos tuvo Rankin de 1, mientras que el resto de las CM tuvieron varios grados de funcionalidad.

Este trabajo si bien no es el mayor en cuanto a volumen de pacientes, si es importante, en primer lugar por que el numero de pacientes es considerable si tomamos en cuenta otras publicaciones y en segundo lugar, por que corresponde a la descripción de las CM en la población Mexicana, tenemos la ventaja de ser un hospital de concentración de pacientes, lo cual nos da un panorama general de que lo que encontramos es representativo de las CM en nuestra población, sin embargo igualmente este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar el hecho de que hayamos tomado como criterio de inclusión la presencia en la biopsia muscular tanto de FRR como de fibras COX negativas, estamos seguros que esto nos privó de muchos pacientes, tanto por que algunas CM no expresan las FRR o por que a veces estas se expresan con el tiempo o simplemente no se expresan aunque el paciente si sea portador de CM, para tal caso deben realizarse en los pacientes en los que se sospecha mitocondriopatía estudios de cadena respiratoria e incluso la búsqueda de la mutación. Es por ello que de los 134 casos considerados de forma inicial con posible CM, no fueron incluidos 96, estos casos se encuentran en el momento actual en búsqueda de la mutación y en estudios de cadena respiratoria, así que es factible que en el futuro, estos pacientes también pasen a formar parte de nuestra base de datos.

El haber excluidos estos casos nos disminuye la muestra, a cambio de eso los casos que consideramos indiscutiblemente tienen la enfermedad, por ello nos parece una población de pacientes completamente válida del comportamiento de las mitocondriopatías en nuestro medio.