



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE
MITOCONDRIOPATIAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA PEDIATRICA**

R-2015-3502-109

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. GRECIA VIRIDIANA URIETA ROJAS

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ

ASESOR METODOLÓGICO

MC. FRANCISCO CRUZ OLIVO

INVESTIGADOR ASOCIADO

DR. SERGIO JOAQUIN FRANCO ORNELAS

MÉXICO, D.F AGOSTO DEL 2015





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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
MÉDICO NEUMOLÓGO PEDIATRÍA

DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMÍREZ
INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR DE TESIS
MÉDICO PEDIATRA

DRA. GRECIA VIRIDIANA URIETA ROJAS
RESIDENTE DE 3° AÑO DEL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 28/07/2015

LIC. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**MANIFESTACIONES CLINICAS Y BIOQUIMICAS DE MITOCONDRIOPATIAS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-109

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a dios por ser mi guía, mi fortaleza para lograr todas mis metas que me he propuesto en la vida.

A mi madre María y mi padre Antonio por haberme dado la vida y por sus luchas constantes de trabajo y esfuerzo “Gracias por existir”

A mi pareja Fernando por su paciencia y apoyo incondicional, por sus consejos de lucha y perseverancia, “gracias por tanto amor”

A mi hermana Mariber quien es mi inspiración de superación y quien con sus palabras de aliento me da fortaleza.

A mis sobrinos Luis Antonio y Cielo Nahomi y de igual manera a todos mis familiares por ser esa luz y esperanza en mi corazón y que de alguna u otra manera celebraran mi éxito.

A la Dra. María Eugenia mi asesora de tesis y al Dr. Francisco Cruz por su sabiduría y apoyo para la realización de este trabajo.

A mis compañeros por ser parte en este camino y a todos los profesores que aportaron sus conocimientos y nos brindaron su apoyo.

A mi persona por todo el esfuerzo, voluntad, esmero, ganas, perseverancia, en alcanzar este logro tan significativo; a pesar de los sacrificios e inconvenientes que suelen presentarse.

De todo corazón... Muchas gracias

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
HIPÓTESIS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
CITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	22
RECURSOS.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXO 1.....	39
ANEXO 2	40
ANEXO 3	41

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE MITOCONDRIOPATIAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA

Dra. María Eugenia Vega Ramírez, Dra. Grecia Viridiana Urieta Rojas, Dr. Francisco Cruz Olivo, Dr. Sergio Joaquín Franco Ornelas.

Servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico la raza.

RESUMEN.

ANTECEDENTES: Las citopatías mitocondriales primarias (CMP) se definen como aquellas patologías derivadas de mutaciones genéticas que afectan la composición y la funcionalidad de la cadena respiratoria¹. Son enfermedades progresivas y multisistémicas que se detectan con mayor frecuencia en la infancia, donde constituyen el trastorno neuro-metabólico más frecuente².

OBJETIVO: Conocer las características clínicas y bioquímicas de las mitocondriopatias en pacientes pediátricos, en el servicio de medicina Interna pediátrica.

MÉTODOS: El presente trabajo se realizó en el servicio de medicina interna pediátrica, estudio retrospectivo, observacional, transversal, serie de casos. Se incluyeron pacientes pediátricos de edades comprendidas de un mes de vida hasta 15 años 11 meses, de ambos géneros de abril del 2010 a abril del 2015. Es un estudio con riesgo menor al mínimo. Se sometió a aprobación del comité local de investigación en salud. Los resultados se captaron en hojas elaboradas exprofeso.

RESULTADOS: Se analizaron 5 casos de mitocondriopatias de estos : 1 con síndrome de MELAS (20%) , 1 paciente con síndrome de Leigh (20%) , 1 paciente con deficiencia del complejo I (20%) , 1 paciente con deficiencia de los complejos III-IV (20%); 1 paciente con deficiencia de coenzima Q-10 (20%). En relación al sexo 4 pacientes del sexo femenino y 1 paciente del sexo masculino, El rango de edad : 1 paciente de 0- 1 año siendo el 20%, 3 pacientes de 1-2 años que corresponde al 60% y 1 paciente de 12-15 años ocupando el 20%.

CONCLUSIONES: En este estudio se encontró que los síntomas principales fueron: vómitos cíclicos, crisis convulsivas, desnutrición, retraso psicomotor, hipotonía, cefalea, debilidad muscular, accidente vascular cerebral, intolerancia al ejercicio, apnea, hipoacusia, regresión neurológica, pseudo-obstrucción intestinal; así como alteraciones bioquímicas como hiperlactatemia, acidosis láctica, elevación del ácido pirúvico, e incremento de creatinina fosfoquinasa. Ante la sospecha de estas enfermedades se debe de realizar biopsia muscular o estudio molecular para confirmar el diagnóstico.

MARCO TEÓRICO.

Las citopatías mitocondriales primarias (CMP) se definen como aquellas patologías derivadas de mutaciones genéticas que afectan la composición y la funcionalidad de la cadena respiratoria. Incluyen más de 40 enfermedades distintas con características genéticas determinadas. El denominador común de éstas, reside en que la organela es incapaz de llevar a cabo la fosforilación oxidativa completa para producir energía en forma de ATP ¹. Son enfermedades progresivas y multisistémicas que se detectan con mayor frecuencia en la infancia, donde constituyen el trastorno neuro-metabólico más frecuente. El 50% se manifiestan en el primer año de vida y se asocian con una alta mortalidad. Sólo el 20% de ellas se detectan en edad adulta, donde tienen un curso más insidioso o progresan con lentitud. Aunque pueden afectar a cualquier órgano, su manifestación clínica va a ser más evidente en aquellos que precisan de una mayor demanda energética, como son el músculo esquelético, cardíaco, el riñón, el páncreas, el hígado y el sistema nervioso central, incluyendo la retina ².

Las mitocondrias se encuentran en todos los tipos celulares. Constituyen uno de los ejemplos de integración morfo funcional más admirables, ya que proveen el andamiaje sobre el cual se asientan las innumerables moléculas que participan en las reacciones que transfieren la energía depositada en los alimentos a una molécula extraordinariamente versátil, como es el adenosina trifosfato (ATP). Su número varía según el tipo celular. Están ubicadas en las regiones de la célula donde la demanda de energía es mayor; así, se desplazan de un lado a otro del citoplasma hacia las zonas de necesidad de energía. Otras funciones mitocondriales son la remoción de calcio del citosol, la síntesis de aminoácidos y esteroides ².

La fosforilación oxidativa, que tiene lugar en la membrana interna mitocondrial, es un proceso de obtención de energía a partir de dos mecanismos íntimamente relacionados: el transporte de electrones, que ocurre en la cadena respiratoria y la gestión del gradiente de protones a través de la ATP sintetasa. Los substratos para estos procesos, en especial el poder reductor en forma de NADH y FADH₂, se obtienen de los procesos degradativos que tienen lugar en la matriz mitocondrial, tales como el ciclo de Krebs y beta oxidación de ácidos grasos. La cadena respiratoria está formada por cuatro complejos enzimáticos (I, II, III y IV) acoplados al complejo V, donde tiene lugar la fosforilación oxidativa².

Todos los complejos, excepto el II, poseen subunidades codificadas por el ADNmt y el ADNn. Por tanto, una miopatía mitocondrial puede ser debida a la alteración de genes que vienen codificados por cualquiera de estos dos genomas. Los déficits enzimáticos de la cadena respiratoria pueden ser únicos (afectan a un solo complejo) o combinados. En ambos casos el origen de la alteración genética

puede encontrarse en el ADNn o en el ADNmt. Puesto que en la mayoría de los casos las mutaciones del ADNmt son heteroplásmicas, en ocasiones es difícil evaluar los déficits enzimáticos, pues éstos se manifiestan de forma parcial, y en ocasiones son indetectables en algunos tejidos.

Los déficits aislados de los complejos I, III y IV pueden ser debido a mutaciones en genes nucleares, especialmente si la historia familiar es compatible con un patrón de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, también pueden ser debido a mutaciones en genes del ADNmt codificantes de proteínas, tanto en pacientes sin historia familiar como en pacientes con evidencias de herencia materna.

El déficit de complejo II es bastante infrecuente y el patrón de herencia es siempre mendeliano. Los déficits combinados de los complejos I, III y IV (todos ellos con alguna subunidad codificada por el ADN mitocondrial) se asocian frecuentemente, a alteraciones de la síntesis proteica mitocondrial y se relacionan, en la mayoría de los casos, con alteraciones del ADNmt. Puede tener un origen primario (mutaciones en los ARNt, ARNr y deleciones únicas del ADNmt) o secundario, por alteraciones en genes nucleares³.

TABLA 1. Complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, defecto enzimático y sintomatología asociada

Complejo	Defecto	Síntomas
Complejo I	NADH-coenzima Q reductasa	Síndrome de Leigh, encefalopatía, hipotonía, convulsiones, acidemia láctica
Complejo II	Succinato-coenzima Q reductasa	Encefalopatía, miopatía
Complejo III	Coenzima Q-citocromo C reductasa	Encefalopatía, debilidad muscular, miocardiopatía histiocitoide, acidemia láctica
Complejo IV	Citocromo C oxidasa	Síndrome Leigh, encefalopatía, epilepsia mioclónica de la infancia, miopatía, miocardiopatía, hepatopatía, tubulopatía renal, acidemia láctica
Complejo V	ATP sintetasa	Encefalopatía, miopatía, ataxia

NADH: nicotinamida adeninucleótido reducido; ATP: trifosfato de adenosina.

Los primeros datos epidemiológicos de las enfermedades del ADNmt se centraron en la población blanca de Europa del Norte, residente en el noreste de Inglaterra y fueron enunciados por el grupo del doctor Turnbull, en Newcastle, Reino Unido. El conjunto de estas anomalías afecta a uno de cada 5,000-10,000 personas³.

En un estudio prospectivo de 7 años, en Finlandia, sobre una población pediátrica de 97,000 niños, se encontraron 116 con retraso psicomotor inexplicable; de estos

116 niños, 17 mostraron alteraciones bioquímicas de la cadena respiratoria, y sólo uno tenía una mutación patogénica del ADN mitocondrial⁴.

La primera correlación entre enfermedades mitocondriales y síndromes neurológicos se reportó por Olson 1972, en un paciente que presentó fibras rojas rasgadas en músculo, con diagnóstico de KearnsSayre. En 1988 Zeviani encontró las delecciones del ADN, en el mismo año Wallace describió una mutación del ADN que causa la Neuropatía Óptica de Leber. Un año después Perker, describe un defecto en el electrón de transporte mitocondrial en este síndrome. En 1980 se describen los de síndromes epilepsia con fibras rojas rasgadas (MERRF) y encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios de Stroke-like (MELAS), correlacionándolos con herencia materna que posteriormente se asocian a mutaciones del ADN mitocondrial .

Jeyakumar y colaboradores, en la Universidad de Washington, reportaron entre 2001 y 2006, 41 pacientes pediátricos con CMP⁵.

CUADRO CLÍNICO.

Las enfermedades mitocondriales se manifiestan por una clínica muy proteiforme, que puede afectar a numerosos órganos. Las manifestaciones fenotípicas de los defectos genéticos mitocondriales afectan más a los tejidos con mayores demandas fisiológicas de fosforilación oxidativa; por esto, dominan el cuadro clínico las enfermedades neurológicas, la cardiomiopatía y la miopatía esquelética.

La variedad de signos y síntomas que presentan las enfermedades mitocondriales puede abarcar el aparato neuromuscular, el sistema nervioso central, el ojo, el corazón, la sangre, el sistema endocrino, la piel, el riñón y el aparato gastrointestinal. Radiológicamente, se puede encontrar calcificación de los ganglios basales, necrosis estriatal bilateral, hipoplasia cerebelosa, atrofia cerebral o cerebelos, infartos y leucoencefalopatía⁶.

Se distinguen varios síndromes con denominaciones diversas, algunas referidas a los signos y síntomas sobresalientes como:

- Oftalmoplejía externa crónica progresiva (CPEO).
- Síndrome de KearnsSayre (KSS).
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON).
- Síndrome de Leigh: encefalomielopatía necrotizante subaguda
- .Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus (MELAS).
- Epilepsia mioclónica con fibras rojo rotas (MERRF).
- Encefalopatía mioneurogastrointestinal (MNGIE)

- Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP).

TABLA 2. Manifestaciones clínicas mas frecuentes de las mitocondriopatías.

SISTEMAS Y ÓRGANOS	MANIFESTACIONES CLÍNICA MAS FRECUENTE
Encefalopatía	Retraso del Desarrollo o Regresión. Neurodegeneración Demencia temprana o tardía (retraso mental, demencia) Convulsiones, mioclonías, epilepsia parcial continua Desórdenes del movimiento(distonía, disquinesias, corea, ataxia, síndromes piramidales...) Enfermedades de los ganglios basales Desórdenes neuropsiquiátricos. Parálisis cerebral atípica Migrañas complicadas Lesiones ictus-like en un patrón no vascular
Neuropatía	Debilidad (intermitente o no), ausencia de reflejos, síncope, alteraciones motilidad gastrointestinal, alteraciones de la regulación de la temperatura (sudación ausente o excesiva) Neuropatía sensorial, dolor neuropático
Miopatias	Debilidad, calambres, hipotonía, mialgias, espasticidad Afectación músculos extraoculares (ptosis palpebral, estrabismo adquirido, oftalmoplejia) Episodios de rabdomiolisis aguda
Oftalmopatias	Retinitis pigmentosa, atrofia óptica, ceguera Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna Oftalmoplejia/paresia ocular Ptosis Movimientos oculares fluctuantes, no conjugados Neuropatía/atrofia óptica de inicio repentino o insidioso
Otopatias	Déficit audición. Sordera
Endocrinopatias	Hipoglucemia Hipotiroidismo. Hipoparatiroidismo. Déficit idiopático de la hormona del crecimiento Acidosis láctica
Cardiopatias	Miocardopatias (Miocardopatía hipertrófica con alteración del ritmo; Miocardopatía dilatada con debilidad muscular; Miocardopatía con acidosis láctica) Alteraciones de la conducción (Bloqueos cardiacos no explicable en niños; arritmia de Wolff-Parkinson-White)
Hepato- y enteropatias	Hepatopatía. Insuficiencia hepática inexplicada o inducida por valproato Dismotilidad intensa Episodios pseudoobstructivos
Nefropatias	Enfermedad tubular renal Síndrome nefrótico
Dermopatias	Lipomatosis simétrica
Otros síntomas sistémicos	Incapacidad para subir peso, corta estatura, fatiga, problemas respiratorios, incluyendo sofocamientos intermitentes. Intolerancia al ejercicio. Neonato, lactante o niño pequeño con hipotonía, debilidad, fracaso de crecimiento y acidosis metabólica (especialmente láctica) inexplicada Hipersensibilidad a la anestesia general

EL SÍNDROME DE MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like events), es un desorden mitocondrial. Descrito, por primera vez, por Pavlakis en 1984, se caracteriza por presentar encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a la apoplejía. Este síndrome está asociado a una mutación genética del ADN mitocondrial (ARNt transición A>G en la posición 3243) en el 80% de los casos aproximadamente y provoca un defecto en la síntesis proteica. Las manifestaciones clínicas aparecen entre los 5 y 15 años de edad y, una vez presentados los síntomas, tiene un curso evolutivo rápido. El diagnóstico se realiza mediante una biopsia muscular en la que se encuentra una lesión de fibras rojas, o bien con análisis genético en el que se pueden detectar mutaciones en el ARNt mitocondrial. En la actualidad el uso de métodos de diagnóstico por imágenes como TC y RM son de gran utilidad en la aproximación diagnóstica de este síndrome⁷.

SÍNDROME DE LEIGH.

El síndrome de Leigh se origina por un trastorno nuclear o mitocondrial genéticamente determinado de aparición esporádica o con herencia variable (autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, o herencia materna), que produce un déficit del complejo piruvato-deshidrogenasa y/o déficit de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mitocondrial. Afecta de forma heterogénea a diversos órganos y se caracteriza por crisis convulsivas, retraso psicomotor, atrofia óptica, hipotonía, debilidad, letargia, vómitos, movimientos anormales (ataxia, temblor), signos piramidales, irritabilidad, nistagmo, oftalmoplejía externa, pérdida de visión así como anomalías respiratorias⁹.

En 1951 Denis Leigh describe, desde el punto de vista anatómo-patológico, las típicas lesiones putaminales bilaterales y simétricas, consideradas desde entonces como características del síndrome homónimo; si bien la ausencia de las mismas no excluye el diagnóstico. Las lesiones descritas pueden presentarse en forma aislada o asociadas a otras de topografía talámica y/o bulbo-mesencéfalo-pontina. Si bien la forma de presentación más frecuente es la infantil tanto temprana como tardía, existen formas juveniles y del adulto, con un amplio espectro de manifestaciones. Presenta mal pronóstico y carece de tratamiento eficaz, aunque se ha utilizado tiamina, coenzima Q10, bicarbonato sódico, dicloroacetato, y alopurinol, sin éxito apreciable¹⁰.

Tabla 3. DATOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE MELAS Y LEIGH.

Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios “stroke-like” (MELAS)	Síndrome de Leigh
Episodios “stroke-like”, generalmente antes de los 40 años.	
Acidosis láctica	Evolución clínica por brotes con regresión de Adquisiciones psicomotoras adquiridas.
Crisis epilépticas focales o generalizadas.	Alteraciones de tronco cerebral: respiratorias (apneas) y de la deglución.
Demencia.	Vómitos y rechazo del alimento.
Cefaleas recurrentes (tipo migrañas).	Leucodistrofia
Vómitos.	Parálisis oculomotoras.
Sordera neurosensorial.	Nistagmus, atrofia óptica.
Estatura baja	Movimientos involuntarios y/o síndrome extrapiramidal.
Proteínas en L.C.R. aumentadas (en 50% de Los casos).	Síndrome piramidal a veces con ROT's abolidos.
Calcificaciones de los ganglios basales (30%).	Hiperproteíorraquia con disminución de velocidad de conducción nerviosa
Oftalmoplejía externa progresiva (10%).	TAC/RMN cerebral muestra alteraciones simétricas de los núcleos de la base, tálamo, tronco cerebral y astas posteriores de la médula espinal.
Polineuropatía.	Se caracteriza por lesiones bilaterales y simétricas de espongirosis con proliferación vascular y astrocitosis, que afecta a ganglios de la base, tronco y médula.

ENFERMEDAD DE LEBER, NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (NOHL) O ATROFIA ÓPTICA DE LEBER:

Se debe a una mutación del ADNmt que afecta a 3 genes, cada uno de ellos codificantes de una subunidad del complejo I, lo que provoca el fallo de éste. Esta enfermedad se considera el paradigma de las neuropatías ópticas de causa mitocondrial. Expresiones clínicas de esta enfermedad se encuentran en una amplia gama de neuropatías ópticas asociadas a hipovitaminosis, exposición a tóxicos, alcohol y tabaco y uso de diferentes fármacos.

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (SKS)

Síndrome caracterizado por oftalmoplejia progresiva crónica, retinopatía pigmentaria, bloqueo cardíaco, ataxia cerebelosa, sordera y alteraciones endocrinas (diabetes, hiperaldosteronismo, amenorrea), que aparece usualmente a los 20 años . Se debe a una delección del ADNmt de 1.3 a 8 Kb, en los que siempre se ven afectados unos nucleótidos concretos (gen 4977 pb). Esta delección, suele eliminar 5 ARNt mitocondriales y 7 proteínas implicadas en la fosforilación oxidativa. En algunos pacientes aparecen además otras mutaciones puntuales. La exposición a radiación ultravioleta o a ROS puede originar un cuadro similar.

SÍNDROME MERRF (ENFERMEDAD DE FUKUHARA)

Síndrome de epilepsia mioclónica (ME) asociada a fibras rojas rasgadas (RRF). Clínicamente se caracteriza por epilepsia mioclónica, ataxia, sordera, demencia y miopatía con debilidad proximal. También puede haber afectación multiorgánica. Es una de las encefalopatías mitocondriales mayores. La afectación más frecuente parece deberse a alteraciones de transición de nucleótidos que afectan a la función del ARNt codificante de fenilalanina, lisina y prolina (A8344G). No siempre que se detecta esta mutación la expresión es un síndrome MERRF, sino que en ocasiones presenta manifestaciones que se corresponden con otros cuadros patológico como el síndrome de Leigh, la degeneración espinocerebelar, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y múltiples lipoma

SÍNDROME NARP

Acrónimo de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa sin fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular. Se asocia a una mutación en el gen para la ATPasa, en la subunidad 6, en el ADNmt con transición heteroplásmica T-G en la posición 8993. Aunque este trastorno suele ser de inicio juvenil, hay una forma de inicio infantil caracterizada por una encefalopatía asociada a lesión bilateral y simétrica de ganglios basales.

DIAGNÓSTICO.

Las enfermedades mitocondriales son enfermedades raras, pero no infrecuentes y su diagnóstico es complejo, ya que pueden presentarse a cualquier edad, con cualquier síntoma y afectar a cualquier órgano. Se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de anamnesis y exploración física. Por otra parte, la presentación clínica y las alteraciones bioquímicas detectadas no son específicas del defecto metabólico. Por último, la ausencia de alteraciones en las pruebas bioquímicas no descarta la presencia de enfermedad mitocondrial, siendo necesarias pruebas dinámicas además de estudios histológicos y genéticos.¹¹ Debe sospecharse ante cualquier paciente que presente una asociación no explicable de dos o más síntomas (enfermedad común con características atípicas), con un curso clínico rápidamente progresivo (o recaídas recurrentes) y que afecten a tejidos u órganos aparentemente no relacionados (tres o más órganos implicados).

El estudio metabólico inicial:

1) Determinación de ácido láctico y pirúvico en sangre y, eventualmente, en especial si predomina la afectación del SNC, en LCR. Una muestra aislada normal en ayunas no descarta una disfunción mitocondrial y es preferible la valoración del comportamiento del ácido láctico tras maniobras de provocación como:

A.- Una hora después de la ingesta del desayuno habitual (en nuestra experiencia hemos encontrado significativo un aumento de ácido láctico superior a 5 mg/del con respecto al basal).

b.- Tras la administración de 1,5 g/Kg de glucosa por vía oral.

c.- Tras la realización de un ejercicio físico leve-moderado (20 minutos de ejercicio, con una FC de 130-140 lpm pueden triplicar el lactato basal en condiciones normales, multiplicándose por 10 en algunos casos de disfunción mitocondrial).

2) Relación hidroxibutirato/acetoacetato. Indicador del estado redoxintramitocondrial; su elevación también será indicativa de disfunción mitocondrial.

3) Concentración plasmática de carnitina y sus fracciones. Un incremento en la forma esterificada con descenso de la forma libre puede ser reflejo de un deficiente metabolismo intramitocondrial de los ácidos grasos.

4) Cuantificación de aminoácidos en sangre. Una alanina elevada en sangre y/o LCR se encuentra en especial en los déficits de PDH.

5) Ácidos orgánicos en orina. Puede poner de manifiesto la existencia de aciduriadicarboxílica.

6) Las pruebas de confirmación diagnóstica tienen un doble objetivo.

- a.- La demostración del defecto enzimático (déficit aislado o combinado de complejos de la CRM, déficit de piruvato deshidrogenasa o piruvatocarboxilasa) y
- b) despistaje genético molecular de mutaciones, deleciones o depleción del ADNmt y de las alteraciones que se evidencien en el ADNn.

El estudio se efectúa en el músculo esquelético, por su accesibilidad y su elevada actividad enzimática oxidativa. Deben obtenerse varios fragmentos, de los que dos o al menos uno deben de congelarse inmediatamente a -70 a -80 °C, previo paso por nitrógeno líquido.

El diagnóstico final ha de realizarse conjugando varios factores: clínicos, bioquímicos (valoración de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria), anatomopatológicos y genéticos. Según los resultados obtenidos podremos obtener un diagnóstico confirmatorio, probable, posible o descartar la enfermedad¹⁰.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico curativo para las EM.

A) MEDIDAS GENERALES:

- Evitación de estrés térmico (fiebre o temperaturas bajas)
- Evitar ejercicio físico intenso. El ejercicio aeróbico puede mejorar la capacidad energética muscular. Si existe mioglobinuria inducida por ejercicio o fiebre se proveerá una adecuada hidratación y alcalinización urinaria.

-La ingesta calórica debe ser adecuada con una dieta y aporte vitamínico equilibrados para sus requerimientos energéticos y para su crecimiento estató-ponderal adecuado. Se han de evitar los ayunos prolongados que activan la oxidación de los ácidos grasos y en consecuencia a la cadena respiratoria mitocondrial y realizar comidas regulares con proporción alta de carbohidratos o bien suplementos calóricos.

B) – EVITACIÓN DE FÁRMACOS DEPRESORES DE LA CRM(fenitoína, barbitúricos) así como inhibidores de la síntesis de proteínas mitocondriales (cloranfenicol, tetraciclinas) o del metabolismo de la carnitina (ácido valproico)¹¹.

C) MEDIDAS FARMACOLÓGICAS:

Coenzima Q10 (ubiquinona).

Potente antioxidante que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C. Su uso se asocia a un beneficio indudable en casos de deficiencia primaria de ubiquinona y controvertido en los déficits de complejos, en los que se ha usado a dosis elevadas (150-300 mg/día) con resultados dispares, incluyendo acciones pro oxidantes en especial en deficiencias de complejos III y IV. En estos casos, sería aconsejable su determinación previa, indicándolo sólo en casos de déficit. Dosis moderadas parecen prevenir el daño oxidativo y podrían mejorar la tasa de oxidación del NAD. Se ha reportado que la administración de CoQ10 es segura al menos hasta los 1200 mg/día y que no se acumula en tejidos al suspender el tratamiento, lo que incrementa su nivel de seguridad. La dosis más utilizada en niños es entre 10-30 mg/Kg/día y hasta 2400 mg diarios en pacientes adultos con deficiencias graves, idealmente administrada tres veces al día aunque aún no se han estandarizado protocolos de tratamiento y los resultados no son uniformes en todos los pacientes. Dosis superiores a los 3000 mg/día no causan graves efectos en humanos pero se han reportado trastornos gastrointestinales y náuseas a estos niveles terapéuticos. Un tratamiento temprano a elevadas dosis de CoQ10 podría cambiar radicalmente la historia natural de aquel grupo de

patologías que involucran una deficiencia primaria de CoQ10. Los pacientes con todas las formas de deficiencia de CoQ10 muestran mejoras con la suplementación oral, si bien los síntomas cerebrales son sólo parcialmente aliviados probablemente por el daño cerebral estructural causado antes del tratamiento y dada la pobre penetración de la CoQ10 a través de la barrera hematoencefálica. El control terapéutico de la concentración plasmática de la coenzima Q10 debería considerarse a partir de las 3-4 semanas de tratamiento ininterrumpido, cuando se espera que se alcance un estado de equilibrio que generalmente puede establecerse en concentraciones plasmáticas de CoQ10 de 5-10 µg/mL . Por lo que su indicación principal sería en los defectos del complejo I.

IDEBENONA. Semejante a la CoQ10. Atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene poder antioxidante. Se recomienda su uso en asociación a la CoQ10 en dosis crecientes, orales, de 30-120 mg/día en las formas encefalopatías.

MONOHIDRATO DE CREATINA: La creatina una sustancia sintetizada en nuestro organismo. La creatina actúa como reserva energética de grupos fosfato para fosforilar el ADP a ATP. También actúa como un antioxidante débil. La creatina muscular puede estar disminuida en las enfermedades mitocondriales. Se ha demostrado que la administración de monohidrato de creatina ha sido beneficiosa en pacientes con MELAS, especialmente en los ejercicios aeróbicos de gran intensidad mejorando la fuerza especialmente en la fuerza manual, en la actividad muscular prolongada, sobre la debilidad y reduciendo la producción de radicales. Algunos autores recomiendan utilizarlo durante las crisis agudas y retirarlo posteriormente.

Fármacos que reducen el acúmulo de metabolitos tóxicos para las células.

CARNITINA.La carnitina es una molécula cuya función es la de actuar como transportador de los ácidos grasos al interior de la mitocondria para que se produzca la beta-oxidación y regular las concentraciones de coenzima A. libre intramitocondriales. Los trastornos de la función de la cadena respiratoria pueden causar una alteración secundaria de la beta-oxidación de los ácidos grasos, con el consiguiente acúmulo de ácidos orgánicos y formación de acilcarnitinas, produciendo una deficiencia de carnitina secundaria. Muchos pacientes demuestran mejorías en su sintomatología al iniciar tratamiento con carnitina, por lo que unido a su inocuidad, es un fármaco que se puede administrar con cierta tranquilidad. En crisis de acidosis se administra por vía endovenosa duplicando la dosis oral. Si se asocia deficiencia y/o insuficiencia de carnitina plasmática (carnitina estaticada/carnitina libre > 0.25), su administración (50-200 mg/kg/día en 4 dosis), mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y ocasionalmente la encefalopatía.

VITAMINAS. En la deficiencia del complejo I se han usado altas dosis de riboflavina (200 mg/día) y de succinato sódico (2-4 g/día).

En las deficiencias del complejo II, el tratamiento con vitamina K3 (60 mg/día) y C (2 g/día) mejora la fosforilación oxidativa.

En las demás alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial se han comunicado observaciones aisladas de mejoría clínica y bioquímica mediante la administración de otras vitaminas, como tiamina (100 mg/día), niacinamida (200 mg/día) y riboflavina (200 mg/día), debido a que actúan como cofactores en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En la deficiencia del complejo IV puede ser eficaz el ácido lipoico (600 mg en 3 dosis/día) al aumentar la síntesis de ATP celular y facilitar la utilización y oxidación de la glucosa.

CORTICOSTEROIDES e inhibidores de la monoaminooxidasa. Pueden ser eficaces, debido a que inhiben la peroxidación y a que protegen las membranas.

L-TRIPTÓFANO. A la dosis de 300-900 mg/día puede ocasionalmente ejercer mejoría del mioclonus y de la ventilación en algunos pacientes con MERRF.

DICLOROACETATO SÓDICO. A la dosis de 25-50 mg/kg/día, inhibe la síntesis hepática de glucosa y estimula su utilización por los tejidos periféricos, favoreciendo el descenso de ácido láctico en sangre y LCR por su efecto directo sobre el complejo de la PDH, mejorando el metabolismo oxidativo cerebral. Se debe usar en asociación a tiamina¹¹.

ARGININA.

Los desórdenes que aparecen en la patología MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios cerebrovasculares) pueden responder a la suplementación de arginina. De este modo la administración de arginina en estos pacientes durante los episodios cerebrovasculares han demostrado mejorar la microcirculación y disminuir el daño secundario a la isquemia. También se ha demostrado en un protocolo de prevención, la disminución de la severidad y frecuencia de episodios cerebrales en una serie de 24 pacientes con MELAS. A pesar de estos resultados, no está claro el mecanismo biológico de esta acción preventiva. En parte se podría explicar por la modulación arterial que genera la administración de arginina, ya que los pacientes con MELAS presentan alteraciones de la vasodilatación cerebral. Otra posible acción es la detoxificación que produce la arginina a través del transporte y, disminuyendo la acumulación de radicales oxidantes¹².

JUSTIFICACIÓN.

Las mitocondriopatías, son enfermedades metabólicas, que se han investigado desde hace varias décadas, estas enfermedades cursan con complicaciones graves que pueden llevar a la muerte temprana.

En nuestro país no se cuenta con estudios de estas enfermedades metabólicas, forma de presentación y evolución, por lo que consideramos que sería de gran utilidad este estudio para la detección y referencia oportuna de los niños que las padecen, lo cual favorecería el inicio del tratamiento específico, mejorando la sobrevida de estos pacientes y así evitar complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de las mitocondriopatías en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo comprendido de abril del 2010 a abril del 2015.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas y bioquímicas de las mitocondriopatías en pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo comprendido de abril del 2010 a abril del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Conocer la frecuencia de las mitocondriopatías en nuestro hospital así como el tipo más frecuente.
- 2.- Determinar el género en el que son más frecuentes las mitocondriopatías en pacientes pediátricos.
- 3.- Determinar la media de edad en el que se dan más frecuentemente las mitocondriopatías en pacientes pediátricos.
- 4.- Conocer las características clínicas y bioquímicas de las mitocondriopatías al momento del diagnóstico de los pacientes pediátricos.
- 5.- Analizar el tratamiento específico de las mitocondriopatías.

HIPÓTESIS

No requiere por tratarse de un estudio descriptivo

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el comité local en Investigación en Salud y Ética del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

El estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad. Se trata una serie de casos, es transversal, descriptivo y retrospectivo.

Se incluyeron pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 15 años 11 meses de edad de ambos géneros masculino y femenino; de abril de 2010 a abril del 2015.

Es un estudio con riesgo menor al mínimo ya que se utilizaron los expedientes de los pacientes bajo seguimiento. Los resultados se captaron en hojas elaboradas exprofeso. Los resultados se analizaron por medio de estadística descriptiva, para las variables cualitativas se analizó por medio de porcentajes, se resumió en gráficas y tablas. Se utilizó el programa estadístico SPSS^{MR} versión 19.0

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 1 mes a 15 años 11 meses
2. Género masculino y femenino
3. Con diagnóstico confirmado de mitocondriopatía por biopsia muscular o estudio molecular.
4. Pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Dr. G.G.G del Centro Médico Nacional La Raza, donde se da el manejo y seguimiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

No aplica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expediente incompleto

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No aplica por el tipo de estudio

VARIABLES DE ESTUDIO

Edad

Definición conceptual: Estado de desarrollo corporal semejante al peso para a talla desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.

Definición operacional: Meses y/o años de los pacientes al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: Numérica continúa

Indicadores: Meses y años.

Sexo

Definición conceptual: Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. Lo que permite se nos asigne un género.

Definición operacional: Determinación del género de cada paciente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Indicadores: Masculino y femenino

Consanguinidad:

Definición conceptual: Unión, por parentesco natural, de varias personas que descienden de una misma raíz o tronco

Definición operacional: Determinar si los progenitores tienen algún parentesco familiar por árbol genealógico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Indicadores: Presente/ Ausente

Rechazo a la alimentación:

Definición conceptual: Es una reacción de oposición al alimento en sí, o de rechazo a las circunstancias en el que le es ofrecida la comida.

Definición operacional: Determinar las veces que come al día un individuo.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Vómito:

Definición conceptual: Arrojar violentamente por la boca lo contenido en el estómago.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Deshidratación:

Definición conceptual: Privar a un cuerpo o a un organismo del agua que contiene o se le proporciona.

Definición operacional: Determinación del peso de un individuo.

Tipo de variable: Ordinal

Indicadores: sin deshidratación, deshidratación grado I, II, III

Desnutrición:

Definición conceptual: Se define como un estado patológico inespecífico, sistémico y potencialmente reversible que se genera por el aporte insuficiente de nutrimentos, o por una alteración en su utilización por las células del organismo.

Definición operacional: determinación de grado de afectación en peso y talla.

Tipo de variable: Ordinal

Indicadores: De acuerdo al tiempo en aguda y crónica, de acuerdo al déficit 0-10%, normal, 10 al 24%, leve, 25 al 40%, moderada y más del 41%, severa.

Crisis convulsivas:

Definición conceptual: Actividad eléctrica anormal del cerebro, que provoca contracciones musculares involuntarias, también denominadas crisis epilépticas

Definición operacional: Actividad eléctrica cerebral determinada por medio de electroencefalograma

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/Ausente

Dificultad Respiratoria:

Definición conceptual: Es una condición inconveniente, oposición que impide conseguir llevar a cabo la respiración

Definición operacional: Condición clínica en la cual el individuo presenta dificultad para llevar a cabo la respiración está valorada por la escala de Silverman-Anderson

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Hipotonía:

Definición conceptual: Tono muscular inferior al normal

Definición operacional: Condición clínica en la cual el individuo presenta un tono muscular inferior o menor al normal, valorado clínicamente

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Acidosis láctica:

Definición conceptual: acumulación excesiva de ácido láctico en condiciones anaerobias, debido a que el cuerpo trata de producir energía en condiciones aerobias, pero cuando este se ve insuficiente, el cuerpo repone energía a través de la formación de ácido láctico.

Definición operacional: es un tipo de acidosis, caracterizada por el aumento de la producción de ácido láctico como respuesta a la dificultad de utilización del oxígeno a nivel tisular, con aumento del hiato aniónico y disminución del bicarbonato.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Acidosis metabólica:

Definición conceptual: Estado anormal producido por exceso de ácidos en los tejidos y en la sangre, como consecuencia de una excreción aumentada de sustancias base.

Definición operacional: Presencia de bicarbonato en gasometría venosa por debajo del rango normal

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Retraso Psicomotor:

Definición conceptual: Determina que los logros del desarrollo de un determinado niño durante sus primeros 3 años de vida aparecen con una secuencia lenta para la edad y/o cualitativamente alterada

Definición operacional: Se determinara mediante escala de Denver II, el grado de desarrollo alcanzado para la edad

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presentes/ Ausentes

Retraso pondoestatural:

Definición conceptual: Es una expresión que se utiliza para clasificar a los niños cuyo peso y talla se encuentran por debajo de los estándares que corresponden a su edad

Definición operacional: Por medio de las tablas de Ramos- Galván se determinara peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla y en base a dicho resultado se determinara estado pondoestatural del individuo

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presentes/ Ausentes

Hiperlactatemia

Definición conceptual: Nivel de lactato en la sangre superior al normal.

Definición operacional: Por medio de gasometría venosa ver la concentración de lactato sérico.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente.

Accidente vascular cerebral:

Definición conceptual: enfermedad cerebrovascular que afecta a los vasos sanguíneos que riegan el cerebro.

Definición operacional: perdida de irrigación sanguínea debido a la interrupción súbita e inmediata del flujo sanguíneo cerebral.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente.

Pseudo-obstrucción intestinal:

Definición conceptual: es un trastorno poco común de la motilidad gastrointestinal caracterizado por episodios recurrentes similares a una obstrucción mecánica en ausencia de trastornos orgánicos, sistémicos o metabólicos, y sin ningún tipo de obstrucción física que se pueda detectar por rayos X o mediante cirugía.

Definición operacional: incapacidad del intestino para contraerse y empujar el alimento, las heces y el aire a través del tracto gastrointestinal.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente.

Acusia:

Definición conceptual: Es la imposibilidad para la captación o percepción de sonidos a través de los órganos del sistema auditivo.

Definición operacional: pérdida de audición

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente.

Hipoacusia:

Definición conceptual: trastorno sensorial que consiste en la incapacidad para escuchar sonidos, y que dificulta el desarrollo del habla, el lenguaje y la comunicación.

Definición operacional: pérdida parcial de la capacidad auditiva.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente.

Hirsutismo:

Definición conceptual: el crecimiento excesivo de vello terminal en la mujer siguiendo un patrón masculino de distribución en zonas andrógeno-dependientes.

Definición operacional: crecimiento de vello excesivo.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Indicadores: Presente/ Ausente

Talla baja

Definición conceptual: talla que se sitúa por debajo de 2 desviaciones estándar de la media o por debajo de la percentil 3 para la edad y sexo.

Definición operacional: hipo crecimiento o velocidad de crecimiento baja de forma mantenida.

Tipo de variable: cualitativa

Indicadores: presente/ausente

Cefalea

Definición conceptual: La cefalea es un síntoma que se refiere generalmente como dolor de la bóveda craneana.

Definición operacional: dolor intracraneal de intensidad variable, localizado o difuso.

Tipo de variable: cualitativa

Indicadores: presente/ausente

Intolerancia al ejercicio

Definición conceptual: incapacidad de realizar actividad física

Definición operacional: incapacidad repetitiva para continuar un esfuerzo físico.

Tipo de variable: cualitativa

Indicadores: presente/ausente

Regresión neurológica

Definición conceptual: La pérdida de habilidades del desarrollo obtenidos previamente

Definición operacional: ausencia de progreso funcional de actividades neurológicas

Tipo de variable: cualitativa

Indicadores: presente/ausente

Apnea

Definición conceptual: detección transitoria de la respiración que sigue a una respiración forzada.

Definición operacional: suspensión transitoria de la respiración

Tipo de variable: cualitativa

Indicadores: presente/ausente

Creatinina fosfoquinasa

Definición conceptual: es una enzima (molécula constituida por aminoácidos) que se encuentra en diferentes tipos de tejidos. Cataliza la liberación de energía, que servirá para diferentes órganos (cerebro, corazón y especialmente los músculos).

Definición operacional: considerada una enzima cardíaca y permite la identificación de una lesión en las fibras del miocardio.

Tipo de variable: cuantitativa

Indicadores: presente/ausente

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS: El proyecto de investigación se realizó con los recursos humanos del Hospital General Gaudencio González Garza de la UMAE CMR IMSS. Dado que se cuenta con pediatras, (Investigador principal) y personal capacitado, así como residente de la especialidad de Pediatría Médica, (investigador asociado).

RECURSOS ECONÓMICOS: La presente investigación se realizó con los propios recursos económicos del Hospital, ya que no requirió de financiamiento y apoyo de otras instituciones.

RECURSOS MATERIALES: En nuestro Hospital se cuenta con un archivo clínico que proporcione los expedientes de los pacientes incluidos en el presente estudio de investigación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos de la investigación científica, en seres humanos, establecido en la Asamblea Médica Mundial de la declaración de Helsinki en 1964, ni las revisiones hechas por la misma asamblea en Tokio en 1972, Venecia 1983 y Hong Kong en 1989.

Por otra parte la investigación se apega a la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social

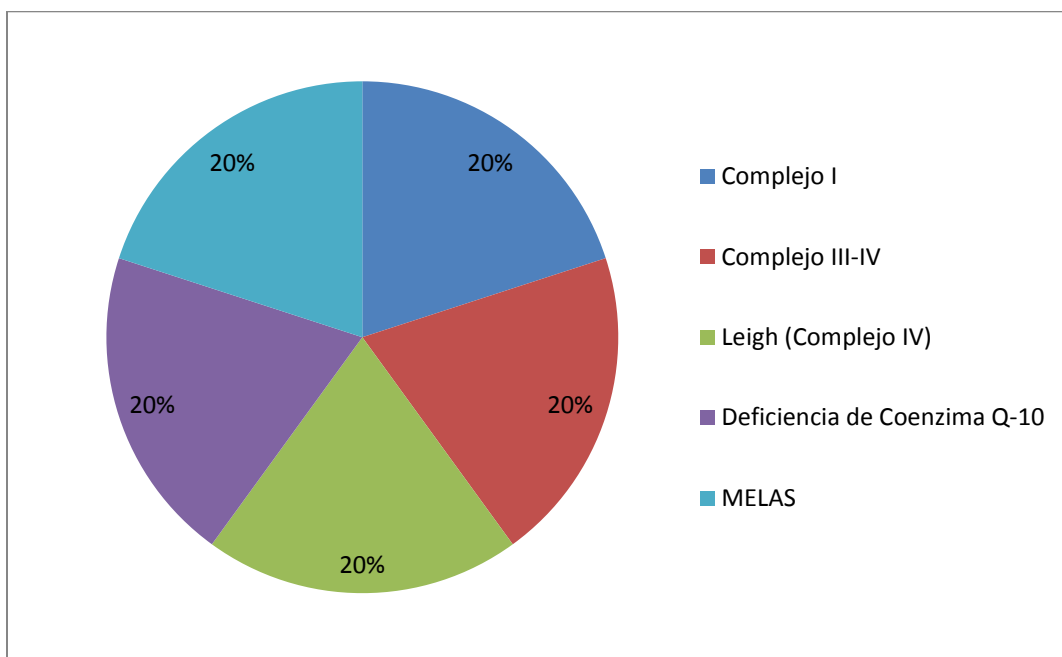
Es un estudio sin riesgo, ya que se utilizaran los expedientes de los pacientes bajo seguimiento. Por lo que no requiere carta de consentimiento informado.

El estudio se sometió a aprobación por el comité local de investigación en salud de la UMAE, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

RESULTADOS.

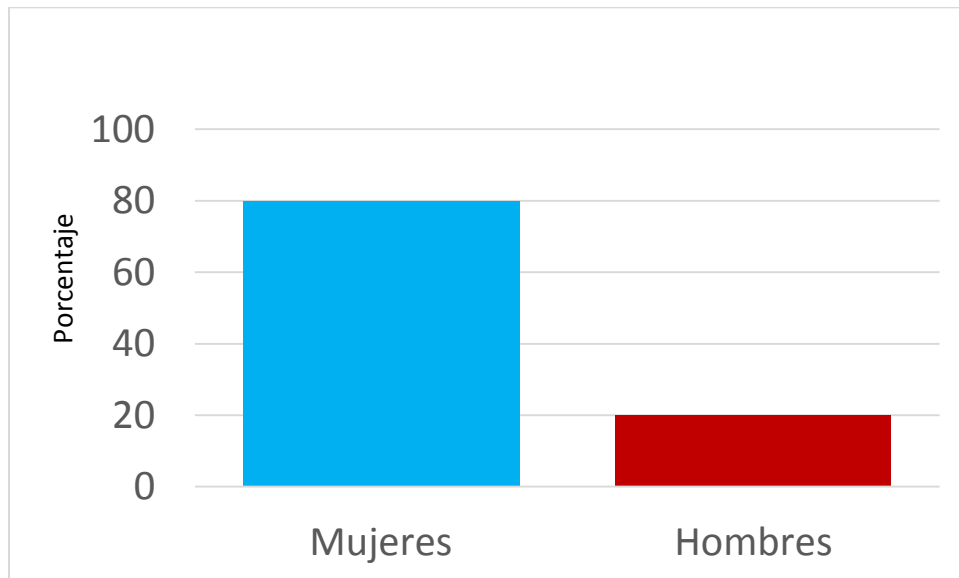
Características generales.

Se revisaron los expedientes clínicos del servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza en el lapso de Abril del 2010 - Abril del 2015, encontrándose 8 casos de mitocondriopatías, de los cuales, se excluyó a 2 paciente que presentaban datos clínicos y bioquímicos de síndrome de MELAS y a un paciente con síndrome de Leigh. No se pudieron corroborar dichos diagnósticos ya que está pendiente el reporte de biopsia muscular. Por lo que solo se analizaron 5 casos, de estos: 1 corresponde al síndrome de MELAS con el 20% , 1 paciente con síndrome de Leigh (por deficiencia del complejo IV) procedente al 20%, 1 paciente con deficiencia del complejo I que es acorde al 20%, 1 paciente con deficiencia de los complejos III-IV representando a un 20%; 1 paciente con deficiencia de coenzima Q-10 con un 20% . (Gráfica 1).



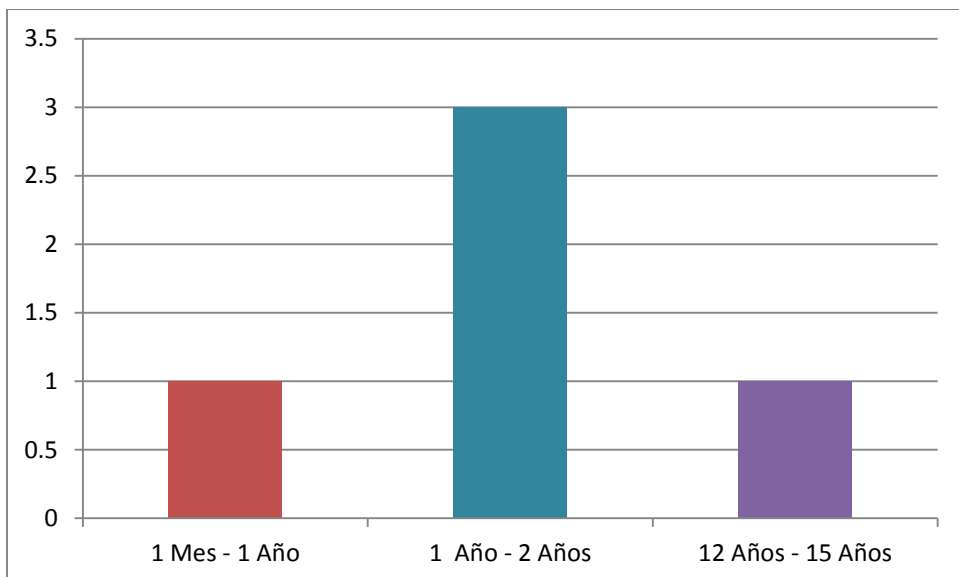
Gráfica 1. Frecuencia de mitocondriopatías

En relación con el género 4 casos correspondían al sexo femenino (80%) y uno al sexo masculino (20%). (Gráfica 2)



Gráfica 2. Mitocondriopatías por género.

El rango de edad de 5 pacientes en el momento del diagnóstico fue 1 paciente de 0- 1 año siendo el 20%, 3 pacientes de 1-2 años que corresponde al 60% y 1 paciente de 12-15 años ocupando el 20%. (Gráfica 3).



Gráfica 3. Rango de edad de mitocondriopatías.

Manifestaciones clínicas.

Los vómitos cíclicos, crisis convulsivas y retraso psicomotor fueron los datos clínicos predominante en 5 pacientes ocupando el 100% del total de los pacientes con mitocondriopatías; seguido de rechazo a la vía oral, la desnutrición e hipotonía en 4 pacientes que corresponden al 80%; en 1 paciente presentó cefalea, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, hipoacusia, episodios de pseudo-obstrucción intestinal y accidente vascular cerebral con un 20%; regresión neurológica y apnea equivalente al 20%. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de mitocondriopatías.

Manifestaciones Clínicas	Número de pacientes	Porcentaje
Crisis convulsivas	5	100%
Vómitos cíclicos	5	100%
Retraso psicomotor	5	100%
Desnutrición	4	80%
Rechazo a la vía oral	4	80%
Hipotonía	4	80%
Evento vascular cerebral	1	20%
Intolerancia al ejercicio	1	20%
Cefalea	1	20%
Hipoacusia	1	20%
Regresión neurológica	1	20%
Apnea	1	20%
Episodios de pseudo –obstrucción intestinal.	1	20%
Debilidad muscular	1	20%

Dentro de los hallazgos encontrados en el laboratorio, se detectó hiperlactatemia en 5 casos correspondiente al 100 %, acidosis láctica en 2 pacientes acorde al 40%, elevación del ácido pirúvico solo dos pacientes equivalente al 40%, elevación de creatinina fosfoquinasa en dos pacientes proporcional a un 40%. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Manifestaciones bioquímicas en 5 pacientes con mitocondriopatía.

Manifestaciones Bioquímicas	Número de Pacientes	Porcentaje
Hiperlactatemia	5	100%
Acidosis láctica	2	40%
Aumento de CK	2	40%
Aumento de piruvato	2	40%

De los 5 pacientes, solo en 3 pacientes se determinó ácidos orgánicos en orina encontrando elevación de ácido láctico, pirúvico y 3- isobutírico.

De los 5 pacientes, solo 4 se les realizó biopsia muscular, y al paciente que no se le efectuó biopsia muscular, se determinó estudio molecular con resultado de la mutación más frecuente del síndrome de MELAS.

Las alteraciones neurológicas encontradas por TAC y RMC en los pacientes con mitocondriopatías fueron: en el síndrome de MELAS infarto crónico occipital derecho y un infarto agudo parieto occipital izquierdo; síndrome de Leigh atrofia cortical y subcortical, hipodensidad subdural y temporo-parietal bilateral, desmielinización a nivel de los folículos, afectación del globo pálido; el paciente con deficiencia de complejos III-IV atrofia subcortical severa, escaso parénquima cerebral, ganglios basales aumentados de intensidad, afectación importante de los núcleos lenticulares; el paciente con deficiencia de coenzima Q-10 atrofia severa de hemisferios cerebrales y cerebelos.

En el tratamiento se administró, coenzima Q-10, tiamina, riboflavina, L- carnitina, vitamina ACD y vitamina E. En presencia de descompensación metabólica se utilizó además del tratamiento antes mencionado, bicarbonato de sodio, esteroide, arginina y fase III de la ventilación mecánica.

Del total de los pacientes fallecieron 3 (60%). El primero murió a los 13 años por acidosis láctica severa y choque séptico, el segundo a los 2 años por apnea y paro cardiorrespiratorio, él falleció en su domicilio como parte de la evolución de la enfermedad, el tercero a los 2 años por sepsis y acidosis láctica severa. 2 de los 3 pacientes murieron por descompensación metabólica severa y sepsis, uno de ellos en su primer evento de descompensación metabólica y el otro en su tercer evento de descompensación metabólica, y sin respuesta al tratamiento médico. De los 2 pacientes que sobreviven continúan en vigilancia por la consulta externa de nuestro servicio.

DISCUSIÓN.

Las citopatías mitocondriales primarias (CMP) se definen como aquellas patologías derivadas de mutaciones genéticas que afectan la composición y la funcionalidad de la cadena respiratoria. El denominador común de éstas, reside en que la organela es incapaz de llevar a cabo la fosforilación oxidativa completa para producir energía en forma de ATP¹. Son enfermedades progresivas y multisistémicas que se detectan con mayor frecuencia en la infancia, donde constituyen el trastorno neuro-metabólico más frecuente. El 50% se manifiestan en el primer año de vida. Aunque pueden afectar a cualquier órgano, su manifestación clínica va a ser más evidente en aquellos que precisan de una mayor demanda energética, como son el músculo esquelético, cardíaco, el riñón, el páncreas, el hígado y el sistema nervioso central, incluyendo la retina ².

Este trabajo nos brinda información sobre las características clínicas y bioquímicas de estas enfermedades en un lapso comprendido de abril 2010 - abril del 2015 en la UMAE del Centro Médico Nacional la Raza.

Se incluyeron 5 pacientes con los siguientes datos: un caso de deficiencia de complejo I, otro de complejo III-IV, el tercero de complejo IV, el cuarto con síndrome de Leigh y un caso de síndrome de MELAS.

En esta serie de casos, los datos cardinales para el diagnóstico fueron: vómitos cíclicos, crisis convulsivas, retraso psicomotor que se encontró en el 100% de los casos, seguidos por los síntomas asociados como hipotonía, rechazo a la vía oral y desnutrición en un 80% de los casos; cefalea, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, apnea, hipoacusia, regresión neurológica, pseudo-obstrucción intestinal y accidente vascular cerebral en un 20% de los casos, similar a lo reportado por Medina y col, Romero y col^{11, 13}.

Los datos bioquímicos encontrados fueron hiperlactatemia en el 100 %; acidosis láctica, elevación del ácido pirúvico e incremento de creatinina fosfoquinasa en un 40%.

La mortalidad en esta serie de casos ocurrió en el 60%, pacientes fallecieron por acidosis láctica severa y sepsis, un paciente por presencia de apnea, paro cardiorespiratorio en su domicilio, lo cual concuerda con la evolución natural de la enfermedad.

Por lo anterior descrito es importante considerar como posibilidad diagnóstica de CM en aquellos pacientes que presenten datos clínicos como vómitos cíclicos, crisis convulsivas, retraso psicomotor, hipotonía, cefalea, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, hipoacusia, regresión neurológica, pseudo-obstrucción

intestinal y accidente vascular cerebral. Ante la presencia de dos o más datos clínicos se determinara lactato sérico.

El tratamiento utilizado concuerda con las recomendaciones emitidas para este tipo de pacientes^{5,12,14}, a todos ellos se les administró coenzima Q-10, tiamina, riboflavina, L- carnitina, vitaminas ACD y E. En la fase aguda (acidosis láctica) se utilizó el tratamiento anterior más bicarbonato de sodio. En el síndrome de MELAS se administró además esteroide y arginina.

Este tipo de enfermedades se debe de sospecharse ante cualquier paciente que presente, de dos o más síntomas descritos anteriormente, y que afecten tres o más órganos.

La confirmación de este grupo de enfermedades se realiza mediante estudio histopatológico e inmunohistoquímico con tejido biopsia muscular o estudio molecular.

En este tipo de patologías ante un evento de estrés (enfermedades intercurrentes, principalmente procesos infecciosos) pueden presentar descompensación metabólica severa, como acidosis láctica grave y, de no tratarse oportunamente, fallecer.

Por lo anterior consideramos que dicha información sería de gran utilidad en los diferentes niveles de atención para confirmar el diagnóstico oportuno y así iniciar tratamiento adecuado, evitando descompensación metabólica grave, que evitaría la muerte de los pacientes con diagnóstico de Citopatías Mitocondriales.

CONCLUSIONES.

En el presente estudio se incluyeron 5 pacientes que reunieron los criterios de selección.

Durante el periodo de abril 2010-abril 2015 ingresaron al servicio de medicina interna pediátrica 2085 pacientes, durante el cual se diagnosticaron 5 casos de CM, que representa el 0.23%.

Los tipos más frecuentes de CM fueron: Síndrome de MELAS con el 20% (1), síndrome de Leigh 20%(1) en la variedad de deficiencia del complejo IV; deficiencia del complejo I 20% (1), deficiencia de los complejos III-IV 20% (1) y deficiencia de coenzima Q-10 20% (1).

En relación al género el 80% correspondían al sexo femenino en 4 casos y 1 caso al sexo masculino con un 20%.

Las manifestaciones clínicas, en este grupo de pacientes, con citopatías mitocondriales, fueron:

Vómitos cíclicos	5	100%
Retraso psicomotor	5	100%
Desnutrición	4	80%
Rechazo a la vía oral	4	80%
Hipotonía	4	80%
Evento vascular cerebral	1	20%
Intolerancia al ejercicio	1	20%
Cefalea	1	20%
Hipoacusia	1	20%
Regresión neurológica	1	20%
Apnea	1	20%
Episodios de pseudo –obstrucción intestinal.	1	20%
Debilidad muscular	1	20%

Dentro de los hallazgos bioquímicos, se detectó:

Acidosis láctica	2	40%
Aumento de CK	2	40%
Aumento de piruvato	2	40%

El tratamiento utilizado en este grupo de pacientes fue: coenzima Q-10, tiamina, riboflavina, L- carnitina, vitaminas ACD y E. En la fase aguda (acidosis láctica) se utilizó el tratamiento anterior y bicarbonato de sodio. En el síndrome de MELAS además de todo el tratamiento anterior se aplicó esteroide y arginina.

BIBLIOGRAFIA.

1. Yaco R, Alles J. Hipoacusia Ligada al DNA mitocondrial. Revista FASO 2011; 18:(4); 41-49
2. Gamero de Luna EJ, Gamero E. Enfermedades mitocondriales. Med Fam 2012. 13(3); 244-57
3. De Vivo DC. The expanding clinical spectrum of mitochondrial diseases. Brain Dev 1993; 15: 1-22.
4. DiMauro S, Ho M. Mitochondrial encephalomyopathies. An update. NeuromusculDisord 2005; 15: 276-86.
5. Castro-Gago M, Eiris J. Encefalopatías mitocondriales. Ed: Cruz M. Tratado de Pediatría. 9ª Ed. Madrid, 2006.p 1958-1968.
6. García Silva MT. Clasificación y aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. AnEspPediatr .1996; 83: S285-290.
7. Arenas J, Cabello A, Campos Y. Bioquímica e histoquímica de las enfermedades mitocondriales.AnEspPediatr 1996; 83: S290-292.
8. Campos Y, Martín MA, Arenas J. Genética molecular de las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. RevNeurol 2002; 35: 153-8.
9. MalloCastañoa, L. Castañón López, B. Herrero Mendoza, B. Robles. Síndrome de Leigh con déficit de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial.AnPediatr, 2005; 62:161-5.
- 10.Soria A, Valle T, Campos JA. Síndrome de Leigh por déficit de citocromo C oxidasa. AnEspPediatr 1996, 45: 286-88
- 11.Romero C, García M, Alvares O S. Síndrome de Leigh diagnóstico diferencial en lesiones de tronco cerebral. Revista neurológica argentina 2004; 29: 166-68
- 12.Deficiencia de Coenzima Q-10 Enfermedad Huérfana en Argentina Rev. Fam. 2012; 155(1-2): 81-88
- 13.Medina V, Vázquez – Memije, Vázquez A. Vela M. Bases para el diagnóstico de las cistopatías mitocondriales antecedentes históricos, bases genéticas y bioquímicas. Act, Pediatr Mex. 2004; 25(4) 244-56
14. Castro-Gago M, Novo M^{al}, Eiris J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales durante la infancia y adolescencia. RevNeurol 1998; 26: 92-98

Anexo 1. DATOS CLÍNICOS DE LAS MITOCONDRIOPATIAS

SISTEMAS Y ÓRGANOS	MANIFESTACIONES CLÍNICA MAS FRECUENTE
Encefalopatía	Retraso del Desarrollo o Regresión. Neurodegeneración Demencia temprana o tardía (retraso mental, demencia) Convulsiones, mioclonías, epilepsia parcial continua Desórdenes del movimiento(distonía, disquinesias, corea, ataxia, síndromes piramidales...) Enfermedades de los ganglios basales Desórdenes neuropsiquiátricos. Parálisis cerebral atípica Migrañas complicadas Lesiones ictus-like en un patrón no vascular
Neuropatía	Debilidad (intermitente o no), ausencia de reflejos, síncope, alteraciones motilidad gastrointestinal, alteraciones de la regulación de la temperatura (sudación ausente o excesiva) Neuropatía sensorial, dolor neuropático
Miopatías	Debilidad, calambres, hipotonía, mialgias, espasticidad Afectación músculos extraoculares (ptosis palpebral, estrabismo adquirido, oftalmoplejía) Episodios de rabdomiolisis aguda
Oftalmopatías	Retinitis pigmentosa, atrofia óptica, ceguera Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna Oftalmoplejía/paresia ocular Ptosis Movimientos oculares fluctuantes, no conjugados Neuropatía/atrofia óptica de inicio repentino o insidioso
Otopatías	Déficit audición. Sordera
Endocrinopatías	Hipoglucemia Hipotiroidismo. Hipoparatiroidismo. Déficit idiopático de la hormona del crecimiento Acidosis láctica
Cardiopatías	Miocardopatías (Miocardopatía hipertrófica con alteración del ritmo; Miocardopatía dilatada con debilidad muscular; Miocardopatía con acidosis láctica) Alteraciones de la conducción (Bloqueos cardíacos no explicable en niños; arritmia de Wolff-Parkinson-White)
Hepato- y enteropatías	Hepatopatía. Insuficiencia hepática inexplicada o inducida por valproato Dismotilidad intensa Episodios pseudoobstructivos
Nefropatías	Enfermedad tubular renal Síndrome nefrótico
Dermopatías	Lipomatosis simétrica
Otros síntomas sistémicos	Incapacidad para subir peso, corta estatura, fatiga, problemas respiratorios, incluyendo sofocamientos intermitentes. Intolerancia al ejercicio. Neonato, lactante o niño pequeño con hipotonía, debilidad, fracaso de crecimiento y acidosis metabólica (especialmente láctica) inexplicada Hipersensibilidad a la anestesia general

Anexo 2. METODO DE DIAGNOSTICO DE LAS MITOCONDRIOPATIAS

METODOS DIAGNOSTICOS EN ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

ESTUDIOS BIOQUIMICOS INICIALES

- **Lactato Deshidrogenasa**
- **Piruvato**
- **Lactato**
- **CPK**
- **Aminoácidos**
- **Ácidos Orgánicos en Orina**

ESTUDIOS CLINICOS COMPLEMENTARIOS

- **Estudios Neurofisiológicos**
 - **Electromiografía**
 - **Electroencefalograma**
- **Estudios de Neuroimagen**
- **Estudios en Otros Órganos y Sistemas**

PRUEBAS HISTOLOGICAS Y INMUNOHISTOQUIMICAS

ESTUDIOS GENETICOS

Anexo 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE MITOCONDRIOPATIAS
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA

Nombre:Género:Edad:

Fecha de nacimiento:

Antecedentes de Consanguinidad:

Antecedentes heredo familiares relacionados

Peso al nacimiento: Apgar:

Complicaciones perinatales:

Desarrollo psicomotor:

Fecha de diagnósticoEstudio confirmatorio:

Edad de inicio de sintomatología

	si	no
Crisis convulsivas		
Desnutrición		
Deshidratación		
Talla baja		
Vómitoscíclicos		
Rechazo a la vía oral		
Hipotonía		
Evento vascular cerebral		
Intolerancia al ejercicio		
Cefalea		
Hipoacusia		
Acusia		
Apnea		
Episodios de pseudoobstruccion		
Retraso psicomotor		
Regresión neurológica		
Dificultad respiratoria		
Acidosis metabólica		
Acidosis láctica		
Hiperlactatemia		
Consanguinidad		
Hirsutismo		
Aumento de CK		
Aumento de piruvato		
Biopsia muscular		
Estudio molecular		

Evolución clínica:

Manejo: