



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL “

DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.
2021-3502-075
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
MITOCONDRIOPATÍAS DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA EN LA
UMAE CMN LA RAZA

TESISTA:

DRA. DANIELA GUADALUPE VELÁZQUEZ MUNGUÍA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA

ESPECIALIDAD PEDIATRÍA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PEDIÁTRICA DE LA UMAE HG CMN LA RAZA



CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio
González Garza”
Centro Médico Nacional La Raza
Dirección de Educación e Investigación en Salud**

**MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MITOCONDRIOPATÍAS
DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA EN LA UMAE CMN LA RAZA**

R 2021-3502-075

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Directora de Educación e Investigación en Salud. UMAE
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La
Raza

Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez

Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría
Médica UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González
Garza” CMN La Raza

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Asesor de tesis

Dra. Daniela Guadalupe Velázquez Munguía

Tesista Residente Tercer año del Curso de
Especialización en Pediatría Médica



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Jueves, 24 de junio de 2021

M.E. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Mortalidad en pacientes pediátricos con mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa en la UMAE CMN LA RAZA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **PROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-075

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Caséaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ

Médico No Familiar

Adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General del CMN la Raza

Matrícula: 8297029

E-mail: maaruu_29_13@yahoo.com.mx

Teléfono: 55 74 18 4521

TESISTA:

DRA. DANIELA GUADALUPE VELÁZQUEZ MUNGUÍA

Residente de 3er año de la especialización en Pediatría

Matrícula: 98355912

Correo Electrónico: daniela.velázquezmunguia@gmail

Teléfono: 57245900

DEDICATORIA

A Dios.

A mis padres y a mi hermano por apoyarme siempre de manera incondicional en todos mis proyectos desde el inicio de la carrera, cada uno a su manera pero siempre estando ahí para mi. Gracias por cada consejo, cada regaño, cada abrazo, cada consuelo; por ustedes estoy cumpliendo mi sueño.

A la Dra. María Eugenia Vega Ramírez, gracias por siempre apoyar a los residentes de pediatría, por su gran disposición para enseñar e investigar, me siento afortunada y honrada de haberla conocido y haber sido su alumna.

A mis amigos, hermanos y compañeros de residencia Mari, Gaby, Dulce, Osiris, Agustín, Mimi, Beto, Jessy, Viri, gracias por hacer de la residencia de las mejores etapas de mi vida, agradezco a Dios por sus vidas y deseo continuemos compartiendo éxitos.

A mis médicos adscritos y maestros del Hospital General "CMN La Raza", con especial cariño a la Dra. Silvia Moysen, por formarme como pediatra y retarme a ser mejor residente, por el trato humano y preocuparse por el bienestar de los residentes.

A toda la familia de pediatría del Hospital General "CMN La Raza" por contribuir a mi formación.

¡Gracias!

INDICE

ABREVIATURAS:.....	7
RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO:	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
OBJETIVO GENERAL:	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	22
HIPÓTESIS:	23
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN:	23
VARIABLES.....	24
METODOLOGÍA.	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	25
ASPECTOS ÉTICOS.	25
CONFLICTO DE INTERESES.....	26
RECURSOS	26
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.	30
BIBLIOGRAFÍA:	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36
ANEXOS	37

ABREVIATURAS:

ADNmt: ADN mitocondrial

ADNn: ADN nuclear

ADN: Acido Desoxirribonucleico

ATP: Adenosin Trifosfato

CMP: Citopatías mitocondriales primarias

CoQ10: Coenzima Q10

COX: Citocromo Coxidasa

CTCG: Crisis Tónico Clónicas Generalizadas

EM: Enfermedades Mitocondriales

FADH2: Dinucleotido de Flavina- Adenina

LCR: Líquido Céfal Raquídeo

LEIGH: Síndrome de LEIGH

MELAS: Síndrome de MELAS

MERRF: Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas

MNGIE: Síndrome de encefalopatía mioneurogastrointestinal

MRT: Terapia de reemplazo mitocondrial

NAD: Dinucleotido Nicotinamida Adenina

NADH: Dinucleotido Nicotinamida Adenina en su Forma reducida

OXPPOS: Sistema de fosforilación oxidativa

SNC: Sistema Nervioso Central

TAC: Tomografía Axial Computarizada

RMN: Resonancia Magnética

RNA: Ácido Ribonucleico

RESUMEN

MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MITOCONDRIOPATIA DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA EN LA UMAE CMN LA RAZA.

Dra. María Eugenia Vega Ramírez, Dra. Daniela Guadalupe Velázquez Munguía.

Las mitocondriopatías son un grupo de enfermedades genéticas en las cuales existe disfunción en la mitocondria, existe defectos en la fosforilación oxidativa, proceso mediante el cual las células producen ATP. Su presentación clínica es extremadamente variable, pueden ir desde una encefalopatía o una acidosis metabólica severa en la primera semana de vida y una presentación tardía en forma de una miopatía. Las causas de muerte de estas patologías son: sepsis, coagulación intravascular diseminada, afectación a nivel del bulbo raquídeo, acidosis láctica severa, dificultad respiratoria, cardiomiopatía dilatada, neumonía, desnutrición severa y muerte súbita.

OBJETIVO GENERAL: Conocer las causas de mortalidad en pacientes pediátricos con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa en la UMAE CMN La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se realizó una búsqueda de los expedientes de pacientes de ambos géneros, con edades comprendidas de 1 mes a 16 años con el diagnóstico de mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa y que fallecieron en el periodo comprendido de abril del 2008 a abril 2020 en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE CM LA Raza.

RESULTADOS: Se revisaron los expedientes clínicos de 10 pacientes, 2 cumplieron los criterios de inclusión, el 50% corresponden al género femenino (1) y 50% género masculino (1). Edad de muerte fue de 2 y 13 años, se registró una mortalidad del 30%. Las causas de muerte fueron por acidosis láctica severa, choque séptico y muerte súbita. Los síndromes de MELAS y Leigh presentaron mayor incidencia.

CONCLUSIÓN: Las mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa presentaron una alta mortalidad, se requiere de un diagnóstico y tratamiento precoz para disminuir la muerte.

MARCO TEÓRICO:

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de enfermedades genéticas en las cuales existe disfunción en la mitocondria y por lo tanto puede derivarse de muchas causas. Las mitocondrias son organelos celulares ubicuos excepto en los eritrocitos, participan en múltiples vías metabólicas celulares incluidas la fosforilación oxidativa, oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea, la gluconeogénesis y la cetogénesis. Además de esto tienen un papel importante en procesos como la termogénesis, metabolismo de aminoácidos, lípidos, biosíntesis de hemo, homeostasis del calcio y apoptosis. La fisiopatología de las mitocondriopatías es compleja, secundarias a mutaciones tanto en el ADN mitocondrial (ADNmt) como en el ADN nuclear (ADNn).¹ La principal causa de las mitocondriopatías son las mutaciones en el ADNmt debido a cambios en la secuencia del genoma tales como deleciones, rearreglos, mutaciones puntuales; mutaciones en genes nucleares o secundario a daño por radicales libres o reparación defectuosa. Debido a que el genoma codifica 13 proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial, las mutaciones del ADNmt inducen en su mayoría defectos en la función de la cadena respiratoria.⁽²⁾ Las patologías de la cadena respiratoria primarias son el resultado como ya se describió de mutaciones en el ADNmt o de genes nucleares que codifican subunidades de la cadena respiratoria. Estas mutaciones nucleares son de presentación temprana durante la edad pediátrica y con desenlace fatal generalmente. Las mitocondriopatías conducen a defectos en la fosforilación oxidativa, proceso mediante el cual las células producen ATP, pero también se pueden ver incluidos factores como la disfunción del ciclo de Krebs, falta de intermediarios enzimáticos y acumulación de sustancias tóxicas entre otras. Los cinco complejos de proteínas del sistema de fosforilación oxidativa se pueden volver defectuosos por cualquiera de las mutaciones del ADNmt o por mutaciones de genes nucleares. Puede ocurrir una disfunción selectiva de un complejo o combinaciones de defectos. (Tabla 1) la presentación clínica puede variar desde una miopatía pura hasta el síndrome de Leigh.^{1,2}

(Tabla1) Principales mutaciones asociadas a mitocondriopatías y prevalencia.

Mutation	Number of adult cases per 100,000 individuals (95% CI)	Number of adults and children at risk per 100,000 individuals (95% CI)
In genes associated with LHON	3.7 (2.9–4.6)	4.4 (3.7–5.3)
MT-TL1 (m.3243A>G)	3.5 (2.7–4.4)	4.4 (3.7–5.3)
Single, large-scale mtDNA deletion	1.5 (1–2.1)	0
MT-TK (m.8344A>G)	0.2 (0.1–0.5)	0.5 (0.2–0.8)
SPG7, ar	0.8 (0.5–1.3)	1.3 (0.9–1.8)
PEO1, ad	0.7 (0.4–1.2)	2.3 (1.7–2.9)
OPA1, ad	0.4 (0.2–0.7)	0.7 (0.4–1.1)
POLG, ar	0.3 (0.1–0.6)	0.3 (0.1–0.6)
RRM2B, ad	0.2 (0.1–0.5)	0.7 (0.4–1)
nDNA (GD)	0.2 (0.1–0.5)	0.3 (0.1–0.6)

(TABLA 2) se exponen los síndromes más comunes hasta el momento identificados²

TABLA 2 Enfermedades mitocondriales de inicio en la edad pediátrica. (2)	
Síndrome	Mutación
Síndrome de Leigh	>75 genes en ADNmt, ADNn
Síndrome de Alpers–Huttenlocher (AHS)	nDNA (POLG)
Miocererohepatopatía infantil (MCHS)	
Neuropatía con ataxia (ANS)	
Ataxia sensorial con miopatía epiléptica mioclónica. (MEMSA)	
Síndrome de Sengers	nDNA (AGK)
Síndrome de MEGDEL (Síndrome de aciduria 3-metilglutacónica con sordera-encefalopatía-similar a Leigh)	nDNA (SERAC1)
Síndrome de Pearson syndrome	Deleción o reordenamiento de mtDNA único a gran escala (a menudo esporádico)
Acidosis láctica congénita (CLA)	nDNA, de novo mtDNA point mutations or inherited mtDNA point mutations

La prevalencia de estas enfermedades en la edad pediátrica se estima de 5 a 10 casos por cada 100,000 individuos. La presentación más común en niños es el síndrome de Leigh con aproximadamente 2.5 casos por cada 100000 nacimientos; las poblaciones con altos rangos de consanguinidad tienen la mayor incidencia de este tipo de enfermedades.²

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Las enfermedades mitocondriales son clínicamente heterogéneas, con presentación a cualquier edad y pueden pasar desde asintomáticas hasta con una amplia gama de síntomas. Afectan a cualquier órgano o tejido, involucran múltiples sistemas, característicamente afectan a órganos dependientes del metabolismo aeróbico.³

El inicio de estas enfermedades tiene distribución bimodal, primer pico a los 3 años y el segundo pico desde el fin de la adolescencia hasta 4ta década de la vida, el diagnóstico suele ser complicado por la disfunción de cualquier sistema. Puede existir afectación única de un órgano por ejemplo en la afectación ocular aislada en la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), sin embargo, lo más común es la afectación multisistémica.⁴

La presentación clínica de las mitocondriopatías es extremadamente variable, pueden ir desde una encefalopatía hasta una acidosis metabólica severa en la primera semana de vida o con una presentación tardía en forma de una miopatía. (3,4) Chi y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en donde se evaluaron 69 pacientes diagnosticados con mitocondriopatías; la edad media de inicio fue a los 15 meses de edad, el rango de presentación de síntomas fue desde el mes de edad hasta los 15 años. De los 69 pacientes 49.3% fueron clasificados con enfermedades mitocondriales sindrómicas, 16 manifestaron síndrome de Leigh, siete con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, tres manifestaron miocardiopatía mitocondrial, dos presentaron síndrome de Kearns-Sayre, uno presentó miopatía mitocondrial fatal, uno con epilepsia mioclónica, uno neuropatía óptica hereditaria, uno oftalmoplejía externa progresiva crónica, uno síndrome de sordera distonía y uno síndrome de Pearson. 50.7% de los pacientes se manifestaron como no sindrómicas.

La manifestación clínica más frecuente es a nivel del sistema nervioso central, siendo las convulsiones, retraso del desarrollo y alteración del estado de consciencia. Las limitaciones en la movilidad ocular externa, apnea fueron más constantes en pacientes con síndrome de Leigh; la cefalea fue común en pacientes con MELAS. Las segundas y terceras manifestaciones clínicas más frecuentes fueron oftalmológicas (39.1%) y retraso en el crecimiento (36.3%). La cuarta característica más común fue la afectación del sistema cardiovascular (23.2%). No se observaron diferencias en la afectación sistémica entre pacientes con enfermedad mitocondrial sintomática y no sintomática. 78% de los pacientes en este estudio tuvieron compromiso de dos o más órganos, 15% de un único órgano de estos siete con síndrome de Leigh y 8 con enfermedad no sintomática. En este estudio 17 pacientes (32.7%) fallecieron incluidos doce con enfermedades mitocondriales sintomáticas (ocho con síndrome de Leigh, uno con MELAS, uno con miopatía mitocondrial infantil moral, uno con miocardiopatía mitocondrial y uno con síndrome de Pearson), cinco pacientes con enfermedades mitocondriales no sintomáticas. El 82% de los pacientes fallecidos murieron al inicio de la enfermedad antes del año, 35 pacientes sobrevivieron desarrollando retraso psicomotor severo, la mayoría de los pacientes inició la enfermedad antes del año.⁵

Actualmente el diagnóstico de enfermedades mitocondriales sigue siendo complejo, con alta sospecha clínica, para justificar una biopsia muscular o estudios genéticos los cuales son considerados el estándar de oro para el diagnóstico. Debido a que la miopatía suele ser variable, hay signos y síntomas tanto inespecíficos como específicos que sugieren una mitocondriopatía.⁵

Hoy en día se recomienda la búsqueda de biomarcadores mitocondriales (lactato, piruvato, aminoácidos, acilcarnitinas y ácidos orgánicos urinarios) en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo. El lactato elevado se debe a que el flujo a través de la glucólisis supera la utilización de piruvato en las mitocondrias; puede haber falsas elevaciones en el lactato venoso debido al proceso de toma de muestra. Una cifra de lactato $>3\text{mmol/l}$ sugiere la presencia de disfunción mitocondrial que puede deberse a una enfermedad mitocondrial primaria o a causas secundarias tales como acidemias orgánicas, otros errores innatos del metabolismo, toxinas, isquemia

tisular y algunas otras enfermedades. Se ha descrito que la elevación de niveles de lactato tiene una sensibilidad entre el 34 y 62% y especificidad entre el 83 y 100%, en pacientes con síntomas neurológicos, la elevación del lactato en el líquido cefalorraquídeo es un marcador útil de enfermedad mitocondrial.⁶

Acorde con el consenso de diagnóstico y tratamiento de mitocondriopatías, Parikh et al. Sugieren el siguiente abordaje inicial: Laboratorios iniciales deben incluir hemograma completo, creatina fosfoquinasa, transaminasas, albúmina, lactato y piruvato, aminoácidos y acilcarnitinas, junto con ácidos orgánicos urinarios cuantitativos o cualitativos. Los niveles de lactato posprandial son más sensibles que las muestras en ayunas y se prefieren cuando es posible. La relación lactato / piruvato en sangre o LCR es valiosa sólo cuando el nivel de lactato está elevado. Si es posible, obtener mediciones cuantitativas de ácido 3-metilglutacónico en plasma y orina, además de los ácidos orgánicos en la orina, en pacientes que están siendo evaluados por enfermedad mitocondrial. Se debe evaluar la creatinfosfoquinasa y el ácido úrico en pacientes con síntomas musculares que se sospecha que tienen enfermedades mitocondriales. obtenerse un análisis de aminoácidos en orina en la evaluación de la tubulopatía mitocondrial. Cuando se obtiene LCR, debe enviarse para mediciones de lactato, piruvato, aminoácidos y 5-metiltetrahydrofolato.⁷

Debido a los avances en genética se ha podido mejorar el diagnóstico, esta enfermedad es de afectación multisistémica, amerita manejo integral y multidisciplinaria.

El consenso internacional de la sociedad de medicina mitocondrial recomienda el cribado y tratamiento de la afectación multisistémica, para fines prácticos se describirán por aparatos y sistemas.⁸

AUDITIVO: La pérdida auditiva es una manifestación frecuente de las mitocondriopatías, generalmente es progresiva y con origen coclear. Se debe de realizar cribado audiológico a todos los pacientes con diagnóstico confirmado cada uno a dos años. Evitar ambientes con ruido excesivo, medicamentos ototóxicos tales como aminoglucósidos. En pacientes con hipoacusia severa considerar implante coclear.⁹

CARDIOVASCULAR: Las arritmias y cardiomiopatía son hallazgos frecuentes en mitocondriopatías, se estima que la frecuencia de cardiomiopatía en pacientes con diagnóstico confirmado es del 20-40%. Las arritmias son una causa común de muerte en estos pacientes. Se debe de realizar un estudio completo de la función cardíaca, electrocardiograma, ecocardiograma, monitoreo continuo (Holter) en pacientes con riesgo de arritmias, al menos cada 3 años. Otras comorbilidades tales como diabetes, dislipidemias e hipertensión arterial también deben de tratarse.⁹

ENDOCRINOLÓGICO: La disfunción endocrinológica es más frecuente en síndromes de delección de ADNmt como el síndrome de Kearns-Sayre y trastornos asociados con mutaciones puntuales que afectan ARNt, como MELAS. La incapacidad para sintetizar o secretar hormonas, secundaria a la falta de ATP o estrés oxidativo, ha sido implicada en la patogénesis de la disfunción endocrina mitocondrial, pero otros posibles mecanismos incluyen la alteración de la señalización celular y el manejo del calcio.^{8,9} Los trastornos más comunes son diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal. Se recomienda realizar anualmente un cribado endocrinológico, solicitando hemoglobina glucosilada, perfil tiroideo, calcio, magnesio, vitamina D. Se recomienda evitar el uso de biguanidas en caso de diabetes debido a que pueden potenciar la acidosis láctica. Los pacientes tienden a presentar un crecimiento deficiente, se debe valorar tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento en algunos casos, así como descartar casos de hipogonadismo en pacientes con alteraciones en maduración sexual. Se debe de considerar insuficiencia suprarrenal en pacientes con exacerbación de fatiga o datos clínicos de insuficiencia suprarrenal. Considerar densidad ósea, niveles de calcio y vitamina D en pacientes con fracturas patológicas.⁹

DIGESTIVO: La afección al sistema gastrointestinal incluye dismotilidad intestinal, estreñimiento, escaso aumento de peso, obesidad, alteraciones en la deglución, insuficiencia pancreática y hepática. A edades tempranas se observa saciedad temprana, pérdida de peso, estreñimiento, diarrea. De acuerdo con la presentación de la sintomatología se realizarán estudios tales como serie esofagogastroduodenal, panendoscopía, enema contrastado, determinación de enzimas pancreáticas, pruebas de función hepática, vitaminas etc. Puede ser

necesario la instalación de sonda de gastrostomía, sobre todo en pacientes con afección neurológica.¹⁰

HEMATOLÓGICO: no es frecuente encontrar afección hematológica, se deberá realizar biometría hemática anual, se han descrito neutropenia, anemia y trombocitopenia. Sobre todo, en el síndrome de Pearson.¹¹ El síndrome de Pearson es un síndrome que aparece durante la infancia y característicamente se manifiesta en forma de anemia sideroblástica, insuficiencia pancreática exocrina y afectación renal.¹²

INMUNOLÓGICO: Se debe de investigarse la función inmunológica en pacientes que presenten infecciones graves y recurrentes, definido como más de 10 procesos infecciosos al año, resistentes a tratamientos antimicrobianos. Realizar mediciones de inmunoglobulinas, complementos, subpoblación de linfocitos. La detección puede ser útil para realizar profilaxis mediante antimicrobianos, así como inmunizaciones. ¹¹⁻¹²

RENAL: La afectación suele ser en túbulos corticales, aunque todas las secciones de la nefrona pueden verse afectadas. La disfunción tubular se ve más en niños, la afección glomerular en adultos. Se ha visto acidosis tubular renal, síndrome nefrótico, con necesidad de diálisis y trasplante renal. Se recomienda realizar determinación de la función renal al momento del diagnóstico.¹² Martínez et al detectaron disfunción renal en el 50% de los 42 niños (edad promedio de 5,2 años) con enfermedades mitocondriales previamente diagnosticadas, como encefalomiopatía, síndrome de Kearns-Sayre y síndrome de Pearson, que fueron incluidos en el estudio. La insuficiencia renal, el síndrome de Fanconi, la insuficiencia renal crónica y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, se manifestaron en forma grave en ocho pacientes. Los pacientes restantes con afectación renal sólo presentaban trastornos tubulares leves y no presentaban síntomas aparentes. Ellos recomiendan que pacientes con tubulopatía de origen desconocido de manera progresiva, asociado a disfunción multisistémica, debe considerarse la presencia de una mitocondriopatía.¹³

NEUROLÓGICO: los pacientes con mitocondriopatías están en riesgo de discapacidad global del desarrollo aislada o en combinaciones, por ejemplo,

autismo, parálisis cerebral, trastorno por déficit de atención, regresión del neurodesarrollo, que puede ocurrir a cualquier edad.¹⁴ Además de esto, suele asociarse a epilepsia, tal es el caso de la Encefalopatía con acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS), es una condición causada por una transición de guanina a arginina (m.3243A>G) en el gen tRNA(Leu) mitocondrial, presente en el 80% de los afectados. Se caracteriza por episodios que simulan enfermedad cerebrovascular, con lesiones que no corresponden a un territorio vascular, asociados a acidosis láctica y encefalopatía que puede hacerse progresiva, el inicio de crisis aparece durante la segunda década de la vida, si bien la mayoría de los pacientes ha presentado datos clínicos con anterioridad de la epilepsia como (episodios stroke-like, migraña, diabetes, retraso del desarrollo o déficit cognitivo). En algunos casos se observan crisis parciales complejas, parciales motoras, o epilepsias parciales continua. Los pacientes con fenotipo de diabetes e hipoacusia tendrían menor frecuencia de crisis.¹⁵

TRATAMIENTO

Pese a los considerables avances y logros en la última década en el campo de los trastornos mitocondriales, aun no existe un tratamiento eficaz. Cualquier síntoma o complicación debido a una enfermedad mitocondrial tiene que ser atendido o tratado de la misma forma que los trataríamos en una enfermedad no mitocondrial.

Tratamiento farmacológico

Hay cofactores que se ven reducidos en el organismo, ya sea por defecto en su transporte o por deficiencia en la producción. Para ellos algunas terapias proponen el uso de “mezclas” de vitaminas y cofactores.¹²⁻¹⁶

Coenzima Q10: El descubrimiento de defectos mitocondriales en varias enfermedades neurodegenerativas comunes dio pie a comenzar a evaluar la aplicabilidad de compuestos como la coenzima Q10 y la creatina para tratar los trastornos de la función mitocondrial.¹⁷ La coenzima Q10 pareció ralentizar la progresión en la enfermedad de Huntington¹⁸, en la ataxia de Friedrich, una combinación de coenzima Q10 y vitamina E mejoró la progresión neurológica en comparación con los datos de progresión natural transversales de 4 años.¹⁹ La coenzima Q10 (CoQ10), también conocida como ubiquinona, ha sido ampliamente

utilizada para tratamientos debido a su seguridad y la falta de efectos secundarios negativos, incluso a concentraciones más altas. Es un potente antioxidante que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C. La administración de suplementos de CoQ10 han dado buenos resultados en pacientes con deficiencia primaria o secundaria de CoQ10, y su uso es aconsejable en todos los pacientes con bajas concentraciones de esta coenzima.²⁰

Creatina: La creatina se utiliza ampliamente como un compuesto reforzador de energía para el tratamiento de trastornos mitocondriales. Se recomienda dar creatina en combinación con CoQ10 u otro antioxidante en pacientes que muestran una respuesta positiva con estos suplementos.²⁰

L-Arginina: un precursor del óxido nítrico disminuyó la gravedad de los síntomas del accidente cerebrovascular, mejoró la dinámica de la microcirculación, y redujo la lesión del tejido de la isquemia en pacientes con MELAS, también disminuye la frecuencia de episodios de accidentes cerebrovasculares, así como de su gravedad clínica. ²¹. El agravamiento agudo, que incluye acidosis láctica y crisis metabólicas, se produce en situaciones con demandas de energía como infecciones febriles, períodos prolongados de ayuno y deshidratación. El deterioro del estado general y metabólico tiende a ser refractario al tratamiento estándar. Se ha demostrado que la administración de L-arginina oral e intravenosa, combinada con citrulina muestra una producción mejorada de óxido nítrico y se espera que tenga un mejor efecto terapéutico que la L-arginina sola.²²

Carnitina: La síntesis defectuosa de carnitina no es una característica típica del trastorno mitocondrial, pero en pacientes con disfunción mitocondrial se ha observado un menor nivel de carnitina en plasma. En pacientes con trastornos en el ADNmt se utilizan suplementos de Carnitina para restaurar los niveles de carnitina libre, mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y, ocasionalmente, la encefalopatía. Sin embargo, rara vez se utiliza sola. ²³

Dicloroacetato: El dicloroacetato (DCA) se usa como un agente reductor de ácido láctico. Activa el complejo piruvato deshidrogenasa mediante la inhibición de la actividad del piruvato deshidrogenasa quinasa. En pacientes con MELAS debe

evitarse este tratamiento debido a la ausencia de cualquier efecto beneficioso y a una posible toxicidad nerviosa. Se debe usar en asociación a tiamina.²³

La idebenona: La idebenona es un análogo de la coenzima Q10 que facilita la transferencia de electrones y tiene poder antioxidante. Se ha utilizado favorablemente en pacientes con LHON, a mostraron una notable mejoría en la agudeza y la recuperación visuales con este tratamiento, así como una mejora en la actividad del complejo I.²³

Otros agentes redox: Se han usado varias vitaminas como la tiamina (B1), vitaminas C y E, el ácido alfa-lipoico, riboflavina, etc. en pacientes con enfermedades mitocondriales, de forma individual o como parte de un cóctel antioxidante, pero estos no han sido probados en ensayos clínicos controlados.²²⁻²³

A nivel neurológico, el tratamiento dependerá de la manifestación, siendo similar al paciente sin mitocondriopatía. Únicamente hay que evitar el ácido valproico debido al riesgo de insuficiencia hepática fulminante, así como empeoramiento de sintomatología neurológica. Así como la vigabatrina que inhibe la conversión enzimática de la vía de rescate de nucleósidos y puede empeorar el agotamiento del ADNmt. El topiramato puede exacerbar la acidosis. En cuanto a la cefalea, generalmente los pacientes con mitocondriopatías son propensos a los ataques de migraña, se recomienda tratamiento con triptanos.²³

Regulación de la transcripción:

Una estrategia interesante para revertir los efectos de la disfunción mitocondrial es mediante la regulación de la transcripción y biogénesis de proteínas mitocondriales. PGC1 α es un importante regulador de la actividad mitocondrial y funciona junto con la sirtuina 1 para alterar los programas genéticos de la biogénesis mitocondrial. SIRT1 pertenece a una familia de sirtuinas, conocidas por catalizar la desacetilación de proteínas dependientes de NAD⁺, produciendo nicotinamida y O-acetil-ADP-ribosa; y para regular la longevidad, la apoptosis y la reparación del ADN. La proteína 132 SIRT1 interactúa directamente con la PGC1 α y la desacetila y aumenta su actividad. Los fármacos que activan este receptor incluyen rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona. El resveratrol es un compuesto polifenólico natural que se encuentra en la piel de las uvas y que aumenta sustancialmente la actividad de

SIRT1.134 El resveratrol mejora la actividad de PGC1 α , aumenta la biogénesis mitocondrial, disminuye la resistencia a la insulina y hace que los animales sean resistentes a la obesidad inducida por la dieta.²⁴

Se han realizado pocos estudios en el mundo para conocer las principales causas de mortalidad en estos pacientes, S. Eom et al realizaron un estudio en donde se observaron las características clínicas que representaban factores de riesgo en pacientes pediátricos con enfermedades mitocondriales; se estudiaron 221 pacientes durante un año en donde se obtuvieron como resultados una mortalidad total del 14% con una edad media de 6 años, con mayor mortalidad antes de esta edad. En pacientes sindrómicos la mortalidad más alta fue en este orden: pacientes con Síndrome de Leigh (17%), encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de evento vascular cerebral (MELAS) (50%), mitocondriopatía no especificada (11%). Las causas más comunes de muerte fueron sepsis, neumonía, coagulación vascular diseminada, muerte súbita con estos porcentajes respectivamente (55%; 42%, 29% y 29%). Las muertes prematuras se asociaron con lesiones en el tálamo, el número de órganos involucrados, y el síndrome de Leigh. La edad de inicio de síntomas, tiempo transcurrido al diagnóstico, duración de la enfermedad y vida fueron 1.8, 2, 1.7, 1.5, 4.3, 2.7, y 6.1 años respectivamente. Scaglia et al. En el 2014 presentaron un estudio retrospectivo con un total de 113 pacientes, el objetivo era investigar la frecuencia de las manifestaciones clínicas en niños con mitocondriopatías, el curso clínico, pronóstico y rangos de supervivencia. En el 71% de los pacientes se encontró un defecto en la cadena respiratoria, el 40% de los pacientes presentaron afectación cardíaca diagnosticada por ecocardiograma doppler (56% cardiomiopatía hipertrófica, 29% cardiomiopatía dilatada, 13% hipertrofia ventricular izquierda), el 18% de los pacientes con afectación cardíaca presentaron supervivencia hasta los 16 años. El 60% presentó manifestaciones neuromusculares, en este grupo, los pacientes que no tenían cardiopatía, además, presentaron supervivencia de 95% a los 16 años.²⁴ Debray et al, describieron el espectro clínico la supervivencia y el resultado funcional a largo plazo de una cohorte de pacientes pediátricos con enfermedades mitocondriales e identificaron factores pronósticos. Se incluyeron expedientes de 73 niños diagnosticados entre

1985 y 2005, se dividieron en 7 categorías fenotípicas: acidosis láctica de inicio neonatal (10%), síndrome de Leigh (18%), encefalopatía inespecífica (32%), miopatía mitocondrial (encéfalo) (19%), neurológica intermitente (5%), visceral (11%) y neuropatía óptica hereditaria de Leber (5%). La media de edad de aparición de síntomas fue a los 7 meses, los síntomas más frecuentes fueron neurológicos (90%), afectación visceral en el 29% de los pacientes, 46% de los pacientes fallecieron, 80% a los 3 años. Los pacientes con inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad tenían un riesgo de mortalidad muy elevado.²⁵

McCormack et al. realizaron un estudio observacional, transversal y longitudinal para describir las características de las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad mitocondrial en los Estados Unidos, identificar factores clínicos a nivel del paciente asociados con la mortalidad hospitalaria y estimar la cantidad de hospitalizaciones en pacientes individuales. En cuanto a los resultados, se observó con los menores de 2 años fueron hospitalizados con más frecuencia que otros grupos de edad. El 9.9% de los participantes con alguna hospitalización con enfermedad mitocondrial fallecían de manera intrahospitalaria. Las tasas de mortalidad hospitalaria fueron del 2.4% para los niños y del 3.0% para los adultos, muy por encima de los promedios de la población. Las hospitalizaciones por enfermedades mitocondriales pediátricas y adultas se asocian con enfermedades graves, costos sustanciales y tiempo significativo del paciente. La identificación de oportunidades para prevenir o acortar tales hospitalizaciones debe ser el foco de estudios futuros.²⁵ También se ha descrito una forma fulminante de síndrome de Leigh asociado a muerte súbita en el que la necrosis estriatal se produce de forma aguda no asociada previamente a sintomatología neurológica.²⁵ Di Mauro et al. reportó una mutación en el ADN mitocondrial (tRNA Glycine gene) asociada a muerte súbita; este grupo describe una familia con esta mutación en la cual un niño falleció de encefalopatía severa, otro de muerte súbita e inexplicada, y el resto de pacientes tuvieron en la etapa del lactante episodios aparentemente letales asociados a clínica respiratoria o digestiva, y sugieren que las mutaciones en el ADN mitocondrial sean consideradas como posible causa de muerte súbita del lactante.²⁶

Las causas de muerte en las mitocondriopatías son por la presencia de alteraciones cardiacas, neurológicas (episodios de accidente vascular cerebral, regresión neurológica) , complicaciones como (sepsis, neumonía, coagulación vascular diseminada). En el servicio de medicina interna pediátrica del HGGGCM La Raza se tratan pacientes con enfermedades mitocondriales, pero no se ha realizado ningún estudio para conocer las causas de muerte, por lo que este estudio nos brindaría dicha información.

JUSTIFICACIÓN:

Las mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa son un grupo de enfermedades genéticas , se pueden presentar a cualquier edad., son clínicamente heterogéneas, pueden ir desde una encefalopatía hasta una acidosis metabólica severa en la primera semana de vida o una presentación tardía en forma de una miopatía.

Pueden afectar un solo órgano , o presentar un síndrome , con evolución crónica o fatal, muchas veces son infradiagnosticadas. No hay muchos estudios que describan la mortalidad en estos pacientes y sus principales causas , incluyendo nuestro país. En el servicio de medicina interna pediátrica la UMAE del Centro Médico la Raza con experiencia de 12 años en manejar este tipo de pacientes, algunos han fallecido, por lo anterior es importante investigar las causas de mortalidad de las mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa, con la finalidad de poder evitar una muerte temprana , esto ayudaría a disminuir costos hospitalarios, así como sufrimiento de los padres de los pacientes con este tipo de enfermedades.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En las mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa no existe una terapia específica, el tratamiento suele ser sintomático, y es de acuerdo a las complicaciones que desarrollan los pacientes, en el servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza se atienden este tipo de pacientes, sin embargo, no se conoce el motivo de fallecimiento. Por tal motivo este estudio dará a conocer las causas de mortalidad de estas enfermedades.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las causas de mortalidad de pacientes pediátricos con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa en la UMAE Centro Médico La Raza?

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las causas de mortalidad en pacientes pediátricos con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa en la UMAE Centro Médico La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar el rango de edad más frecuente de mortalidad en pacientes con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa en la UMAE CMN La Raza
- Determinar el género más común de mortalidad en pacientes con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa en la UMAE CMN La Raza
- Conocer cuál es la mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa con mayor índice de mortalidad en la UMAE CMN La Raza
- Reconocer las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa en la UMAE CMN La Raza.

HIPÓTESIS:

No requiere, por tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: Clínico.

Características del estudio: Estudio observacional, descriptivo , retrospectivo y transversal

Población de estudio: Pacientes de género femenino o masculino de edades de un 1 mes a 16 años con diagnóstico de mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa que fallecieron en la UMAE CMN La Raza, en un periodo comprendido de abril 2008 a abril 2020.

Lugar: U.M.A.E Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, servicio de medicina interna pediátrica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:**INCLUSIÓN:**

- Expedientes de pacientes de edad de 1 mes a 16 años
- Género masculino y femenino
- Con diagnóstico de mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa que fallecieron en la UMAE CMN La Raza.

EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de acidemias orgánicas, ciclo de la urea, enfermedades de depósito lisosomal.

ELIMINACIÓN:

- Expedientes incompletos.

VARIABLES

Variable	Tipo	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Escala de medición
Edad	Cuantitativa	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.	Meses y/o años de los pacientes al momento del diagnóstico.	Meses, años.	Discreta.
Género	Cualitativa	Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. Lo que permite se nos asigne un género.	Determinación del género de cada paciente	Femenino o Masculino	Dicotómica
Causa de muerte	Cualitativa	Son todas aquellas enfermedades, estados morbosos o lesiones que produjeron la muerte o contribuyeron a ella.	Se obtendrá del expediente clínico el certificado de defunción y se buscara el diagnóstico de muerte y si esta fue por sepsis, neumonía, dificultad respiratoria, acidosis láctica, CID, cardiopatía dilatada.	Ausente o presente.	Nominal
Fallecimiento	cualitativa	Muerte de una persona.	Se buscará en el expediente clínico el certificado de defunción.	Ausente o presente.	Nominal

METODOLOGÍA.

1. Se realizó una búsqueda de los expedientes de pacientes de ambos géneros, que comprendan una edad de 1 mes a 16 años con el diagnóstico de mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa.
2. Posteriormente se llevó a cabo la recolección de datos, que se utilizaron como resultados.
3. Con los resultados obtenidos se realizaron gráficas, tablas y cuadros, que posteriormente ayudaron a formar un análisis de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se obtuvieron datos de los expedientes de pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y se recolectaron en una hoja de captura, se desarrolló una base de datos en Office Excel 2020. Se obtuvieron medidas de tendencia central, y dispersión, mediante un programa de estadística. Los resultados se representaron mediante gráficas y de acuerdo con estos se realizaron conclusiones pertinentes.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo se sometió a aprobación por el comité local de investigación en salud, de esta sede hospitalaria. Está diseñado conforme a los lineamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Se trata de un estudio sin Riesgo (ARTÍCULO 17), debido al nivel de riesgo de la investigación y la recolección de información que será del expediente clínico, no implica ningún daño para el paciente por lo que es de categoría I, investigación sin riesgo. Se solicitará autorización por el comité local de ética en investigación, no se incluirá carta de consentimiento informado por escrito, solo si el comité local de ética en

investigación recomienda que sea necesario. Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para la investigación con seres humanos, en México cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la Salud y protección de los datos personales, publicado el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de los datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Beneficios: Este estudio pretende conocer la causa de mortalidad en pacientes pediátricos con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa, así se podría saber si se puede prolongar la vida de estos pacientes. Al ser un estudio retrospectivo los pacientes incluidos no serán beneficiados.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de intereses personal o económico

RECURSOS

HUMANOS:

Investigador responsable: Dra. María Eugenia Vega Ramírez, médico jubilado del servicio de medicina interna pediátrica, fue encargada de la clínica de mucopolisacáridos tipo I.

Investigador asociado: Dra. Daniela Guadalupe Velázquez Munguía, médico residente de tercer año de la especialidad de Pediatría Médica.

MATERIALES:

- 1.- Expedientes clínicos.
- 2.- Hojas de recolección de datos
- 3.- Computadora.

FINANCIEROS:**Recursos propios del investigador.**

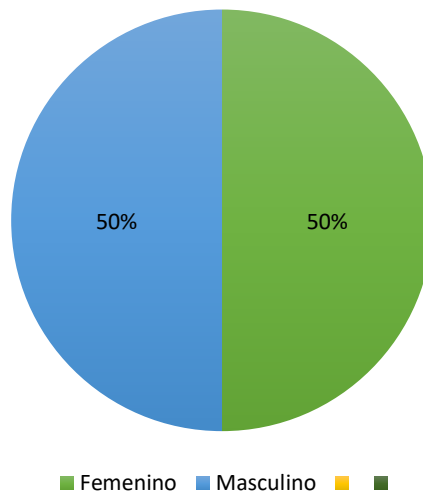
No se requirió de ningún tipo de financiamiento externo.

RESULTADOS.

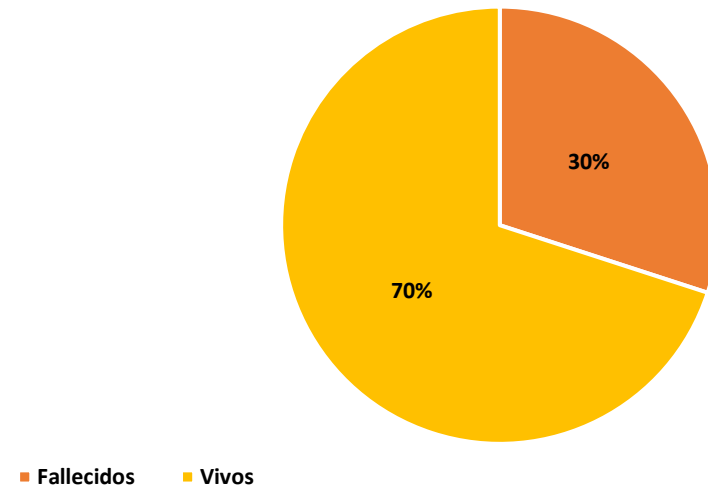
Se revisaron los expedientes clínicos de 10 pacientes con diagnóstico de mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa, en el periodo de abril 2008 a abril del 2020 en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico La Raza, del total de los pacientes con este diagnóstico 3 pacientes habían fallecido y solo 2 cumplieron los criterios de inclusión, el 50% corresponden al género femenino (1) y 50% género masculino (1). Ver Gráfica 1

GRÁFICA 1.

Mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa por género.



De la población total del estudio, se registró una mortalidad del 30% . Ver gráfica 2.

GRAFICA 2.**Mortalidad en pacientes con mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa.**

En relación con la edad de muerte de los pacientes fue del sexo masculino a los 2 años y del femenino a los 13 años. Ver gráfica 3.

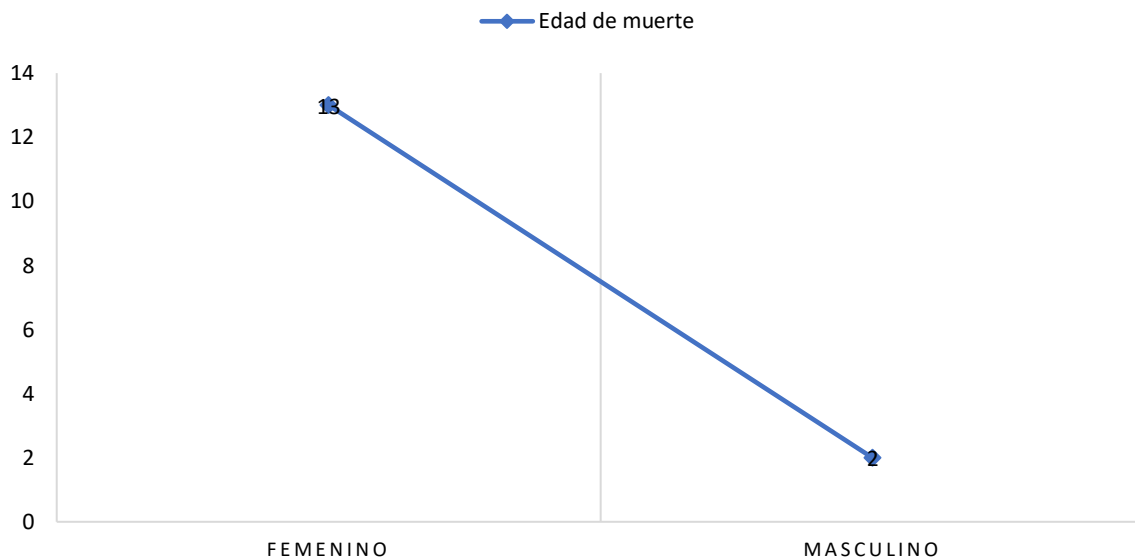
GRÁFICA 3**MORTALIDAD DE ACUERDO A EDAD**

TABLA 1: Causas de muerte en pacientes con mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Centro Médico La Raza en el periodo abril 2008 a abril 2020.

Causa de muerte.	Edad de muerte	Síndrome
Acidosis láctica severa y choque séptico	13 años	MELAS
Muerte súbita	2 años	Leigh

En la tabla I se puede ver que la causa de la muerte fue por acidosis láctica grave y choque séptico (paciente 1) con Sx. de MELAS el segundo paciente por muerte súbita, y presentaba síndrome de Leigh

DISCUSIÓN.

Las mitocondriopatías son un grupo de enfermedades genéticas en las cuales existe disfunción en la mitocondria. Las mitocondriopatías conducen a defectos en la fosforilación oxidativa, proceso mediante el cual las células producen ATP, pero también se pueden ver incluidos factores como la disfunción del ciclo de Krebs, falta de intermediarios enzimáticos y acumulación de sustancias tóxicas entre otras.¹⁻²

De acuerdo con los resultados de este estudio, de los 10 paciente de mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa en la UMAE Hospital General Centro Médico la Raza en un periodo de 12 años (2008-2020), se incluyeron 2 pacientes que representan el 20%. Además, la mortalidad de mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa es variable , puesto que puede abarcar desde un 14% S. (Eom *et al*, 2017) y 2.4% (McCormack *et al*, 2017).

El género masculino y femenino tienen un 50% , con respecto a las edades de fallecimiento fueron de 2 y 13 años . Así mismo las causas de mortalidad fueron

acidosis láctica severa, choque séptico y muerte súbita (McCormack et al 2017). Los síndromes de MELAS y Leigh presentaron el mayor índice de mortalidad en cada uno de ellos 10% de esta población estudiada. A diferencia S. Eom et al 2017 el cual encontró una mortalidad más alta, Síndrome de Leigh (17%) y (MELAS) (50%). También refiriéndose que MELAS y Leigh presentan mayor mortalidad dentro de las mitocondriopatías de la fosforilación oxidativa.

Por lo anterior consideramos que dicha información sería de gran utilidad en los diferentes niveles de atención, para un diagnóstico oportuno, brindar un tratamiento precoz, y así disminuir la mortalidad.

CONCLUSIONES.

La mortalidad en los pacientes con mitocondriopatía de la fosforilación oxidativa en la UMAE del Hospital General Centro Médico la Raza fue de 2 pacientes en 12 años.

La mortalidad abarcó el género masculino (1) y femenino (1). El rango de edad fue de 2 y 13 años.

Las causas de muerte fueron acidosis láctica severa, choque séptico y muerte súbita. Los síndromes de mayor índice de mortalidad fueron Leigh y MELAS.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gorman, G. S. (2016, 20 octubre). Mitochondrial diseases. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775730/>
2. Schapira, A. Mitochondrial diseases. *The Lancet* 2012; 379(9828), 1825-1834. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61305-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61305-6)
3. Rahman, S.Hanna, M. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009 80(9), 943-953. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158279>
4. Chi, C.-S., Lee, H.-F., Tsai, C.-R., Lee, H.-J., & Chen, L.-H. (2010). Clinical Manifestations in Children With Mitochondrial Diseases. *Pediatric Neurology*, 43(3), 183-189. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.015>
5. Davis, R. L., Liang, C., & Sue, C. M. (2018). Mitochondrial diseases. *Neurogenetics*, Part I, 125-141. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63233-3.00010-5>
6. Parikh, S., Goldstein, A., Koenig, M. K., Scaglia, F., Enns, G. M., Saneto, R., Anselm, I., Cohen, B. H., Falk, M. J., Greene, C., Gropman, A. L., BChir, R. M. H. M., Hirano, M., Morgan, P., Sims, K., Tarnopolsky, M., Hove, J. L. K., Wolfe Ms, L. C., & DiMauro, S. (2014, 11 diciembre). Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine*. https://www.nature.com/articles/gim2014177?error=cookies_not_supported&code=45813356-00a8-4602-9e6e-d2a1e2a697a3
7. Haas, R. (2007, 1 diciembre). Enfermedad mitocondrial: abordaje práctico para los médicos | *Pediatrics*. Elsevier.es. <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-enfermedad-mitocondrial-abordaje-practico-medicos-13114053>

8. Eom, S., Lee, H. N., Lee, S., Kang, H.-C., Lee, J. S., Kim, H. D., & Lee, Y.-M. (2017). Cause of Death in Children With Mitochondrial Diseases. *Pediatric Neurology*, 66, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.006>
9. Scaglia, F. (2004). Clinical Spectrum, Morbidity, and Mortality in 113 Pediatric Patients With Mitochondrial Disease. *PEDIATRICS*, 114(4), 925-931. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0718>
10. Debray, F.-G., Lambert, M., Chevalier, I., Robitaille, Y., Decarie, J.-C., Shoubbridge, E. A., Robinson, B. H., & Mitchell, G. A. (2007). Long-term Outcome and Clinical Spectrum of 73 Pediatric Patients With Mitochondrial Diseases. *PEDIATRICS*, 119(4), 722-733. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1866>
11. Parikh, S., Goldstein, A., Karaa, A., Koenig, M. K., Anselm, I., Brunel-Guitton, C., Christodoulou, J., Cohen, B. H., Dimmock, D., Enns, G. M., Falk, M. J., Feigenbaum, A., Frye, R. E., Ganesh, J., Griesemer, D., Haas, R., Horvath, R., Korson, M., Kruer, M. C., ... Chinnery, P. F. (2017). Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine*, 19(12), 1380. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.107>
12. Rahman, S., & Hanna, M. G. (2009b). Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(9), 943-953. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158279>
13. Cavero, T. (2014). ¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial? *Revista de nefrologia*. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000100002

14. McCormack, S. E., Xiao, R., Kilbaugh, T. J., Karlsson, M., Ganetzky, R. D., Cunningham, Z. Z., Goldstein, A., Falk, M. J., & Damrauer, S. M. (2017). Hospitalizations for mitochondrial disease across the lifespan in the U.S. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(2), 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.007>
15. Cazares, C. Enfermedades neurológicas y SMSL. (2017). En *Libro blanco de la muerte súbita infantil* (pp. 165-170). https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/libro_blanco_muerte_subita_3ed_1382520508.pdf
16. Santorelli FM, Schlessel JS, Slonim AE, DiMauro S. Novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA glycine gene associated with sudden unexpected death. *Pediatr Neurol*. 1996; 15: 145-9.
17. Martín-Hernández E et al. (2005) Renal pathology in children with mitochondrial diseases. *Pediatr Nephrol* 20: 1299–1305
18. Murayama, K., Shimura, M., Liu, Z. *et al.* Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases. *J Hum Genet* 64, 113–125 (2019). <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0528-6>
19. Epilepsia y Enfermedades Mitocondriales. (2015). *Revista Chilena de Epilepsia*, 3, 23. http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/wp-content/uploads/2016/04/201503_revista_completa.pdf
20. Chow, J., Rahman, J., Achermann, J. C., Dattani, M. T., & Rahman, S. (2016). Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(2), 92-104. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.151>
21. Wenz T, Diaz F, Spiegelman BM, Moraes CT. Activation of the PPAR/PGC-1alpha pathway prevents a bioenergetic deficit and effectively improves a mitochondrial myopathy phenotype. *Cell Metab* 2008; 8: 249–56.
22. Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 246–55.

23. The Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 397–404.
24. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol* 2005; 62: 621–26.
25. McCormack, S. E., Xiao, R., Kilbaugh, T. J., Karlsson, M., Ganetzky, R. D., Cunningham, Z. Z., Goldstein, A., Falk, M. J., & Damrauer, S. M. (2017). Hospitalizations for mitochondrial disease across the lifespan in the U.S. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(2), 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.007>
26. Santorelli FM, Schlessel JS, Slonim AE, DiMauro S. Novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA glycine gene associated with sudden unexpected death. *Pediatr Neurol*. 1996; 15: 145-9.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ABRIL 2020 a MAYO 2021	MAYO 2021 A JUNIO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021
Redacción del protocolo	REALIZADO 100%				
Aprobación del protocolo		REALIZADO 100%			
Recolección de datos			REALIZADO 100%		
Resultados preliminares a enseñanza				REALIZADO 100%	
Redacción de la tesis					REALIZADO 100%

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MITOCONDRIOPATÍAS
DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA EN LA UMAE CMN LA RAZA.**

1. NO. PROGRESIVO
2. EDAD y GENERO
3. EDAD DE FALLECIMIENTO
4. CAUSA DE MUERTE

CAUSAS DE MUERTE.	PRESENTE	AUSENTE.	OBSERVACIONES
Sepsis			
Acidosis láctica			
Neumonía			
Cardiomiopatía dilatada			
Coagulación intravascular diseminada.			
Dificultad respiratoria.			

MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MITOCONDRIOPATÍAS DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA EN LA UMAE CMN LA RAZA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, éste (Capítulo I/título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humano: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisarán expedientes clínicos y no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I. investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes