



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



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

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN
DEFICIENCIA DE COMPLEJO I DE LA CADENA
RESPIRATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA
UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA".

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dr. Carlos Omar Zúñiga Reyes

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

No. De Registro: R-2017-2105-12

Ciudad de México 2017



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
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Dr. Guillermo Careaga Reyna
Director General de la UMAE "Dr.
Gaudencio González Garza CMN La
Raza"

Dra. Teresa Ramos Cervantes
Directora de Educación e Investigación
en Salud. UMAE "Dr. Gaudencio
González Garza CMN La Raza"

Dra. Silvia Graciela Moysen
Ramírez
Profesora Titular del Curso de
Especialización en Pediatría

Dra. María Eugenia Vega Ramírez
Médico Adscrito al Servicio de
Medicina Interna Pediátrica
Asesor de Tesis

Dr. Carlos Omar Zúñiga Reyes
Médico Residente de tercer año del Curso de Especialización en Pediatría

MÉXICO
GOBIERNO FEDERAL



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2105** con número de registro **17 CI 21 114 025** ante COFEPRIS
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA, PUEBLA

FECHA **16/08/2017**

M.E. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ

PRESENTE

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

MANIFESTACIONES CLINICAS Y BIOQUÍMICAS EN DEFICIENCIA DE COMPLEJO I DE LA CADENA RESPIRATORIA EN PACIENTES PEDIATRICOS DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

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-2017-2105-12

ATENTAMENTE


DR. (A) CARLOS FRANCISCO MORALES FLORES

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2105

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Investigador Principal:

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Matrícula: 8297029.

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Domicilio: Av. Vallejo y Av. Jacarandas, S/N, La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.

Correo electrónico: maaruu_29_13@yahoo.com.mx

Teléfono y fax: 57 – 245 – 900 extensión 23489 y 23490

Tesista:

Dr. Carlos Omar Zúñiga Reyes

Matrícula: 97153834.

Médico Residente de 3er año de Pediatría.

UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Domicilio: Av. Jacarandas y Vallejo, S/N, La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.

Correo electrónico: coz_r2512@hotmail.com

Teléfono y fax: 58 - 375- 689 y 044-551-228-9208

DEDICATORIA

Gracias a Dios, por permitirme llegar hasta donde estoy, por darme la oportunidad de vivir cada día, por permitirme ver el don y la fragilidad de la vida, por enseñarme a ver el día a día como un nuevo inicio y demostrarme tu bondad en todo momento, por enseñarme que tus tiempos son perfectos.

A mis amados padres, por darme la vida, por educarme y enseñarme lo que realmente importa en la vida, por dejarme aprender de ellos, por estar conmigo y confiar en mí a cada paso que doy, por hacerme sentir amado, por su sacrificio diario. Por inculcar en mí ese espíritu de superación, por su apoyo incondicional en todo momento, por escucharme, por su consejo y por hacer de mí lo que soy. Por enseñarme a vivir, por enseñarme a soñar y enseñarme a volar alto, nada de esto sería posible sin ustedes. Gracias por ser mis padres.

A mi amada hermana, quien es y será siempre mi “hermanita”, gracias por enseñarme que no todo es fácil y no todo sale como uno desea, por mostrarme el otro lado de las cosas, por la vida que compartimos, por ser mi impulso a cada momento. Porque contigo aprendí la felicidad y la emoción, el remordimiento y la tristeza, la complicidad y la protección ante cualquier peligro, por ser mi primera amiga y regalarme todos estos sentimientos, por ayudarme y hacerme recapacitar. No importa si estamos lado a lado o a kilómetros de distancia, siempre estaremos unidos por el corazón.

A mi amado sobrino, Santi, gracias por ser mi primer paciente y por hacerme ver la luz del día con tu sonrisa y travesuras, por poner ilusión en mi vida, por ponerme a prueba y enseñarme a amar de una forma diferente.

A mi familia, quienes son mi hogar y mis personas favoritas, con quien he llorado y reído, son los que hacen que todo valga la pena, gracias por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros y profesores gracias no solo por formarme profesional y académicamente, sino por la enseñanza de vida que me han dado. A la Dra. Silvia Moysen, gracias por confiar en mí, darme la oportunidad de ver que soy capaz y enseñarme que no hay cosas imposibles, por su apoyo y ayuda incondicional y educarme, porque educar es más difícil que enseñar, ya que para enseñar se necesita saber, pero para educar se precisa ser; por tratar de hacernos cada día mejores. A la Dra. María Eugenia Vega, por su confianza y ayuda en todo momento, por su paciencia y por su tolerancia, gracias por dedicarme su tiempo.

A quien pasó por mi vida y dejó este mundo físico, hay una luz que ha de resplandecer siempre en mi alma para la eternidad. Gracias por enseñarme como ser un guerrero, por dejarme acompañarles y aprender el valor de la vida.

Atentamente, Omar.

ÍNDICE

Resumen	8
Marco teórico	10
Justificación	23
Planteamiento del Problema.	24
Pregunta de Investigación.	24
Objetivos.	25
Hipótesis	26
Materiales y métodos	27
Definición de variables	28
Descripción General del Estudio	36
Aspectos Éticos	37
Resultados	38
Discusión	44
Conclusiones	46
Bibliografía	47
Anexos	49

RESUMEN

Nombre de la Tesis: MANIFESTACIONES CLINICAS Y BIOQUÍMICAS EN DEFICIENCIA DE COMPLEJO I DE LA CADENA RESPIRATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.

Introducción: La deficiencia aislada del complejo I (CI) es un error congénito del metabolismo poco frecuente debido a mutaciones en genes nucleares o mitocondriales que codifican subunidades o factores de ensamblaje del complejo I mitocondrial (NADH: ubiquinona oxidoreductasa) y está caracterizada por un amplio rango de síntomas, en los que el trasfondo bioquímico es la alteración de la fosforilación oxidativa, para la obtención de energía en forma de fosfatos. Entre los numerosos fenotipos clínicos observados, se encuentran el síndrome de Leigh, la neuropatía óptica hereditaria de Leber, el síndrome de MNGIE y el síndrome de MELAS. La mayoría de las manifestaciones clínicas a nivel de sistema nervioso central, musculo estriado, sistema digestivo y alteraciones a nivel bioquímico. Los síntomas de la deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria son variados y de forma aislada no representan sospecha clínica de primera instancia, sin embargo, la asociación y/o progresión de estos síntomas incrementara el índice de sospecha de esta entidad. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de músculo y el estudio confirmatorio es el diagnóstico molecular.

Objetivo: Conocer las manifestaciones clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de enero de 2008 a enero de 2017 de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza”.

Métodos y Materiales: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de los pacientes con diagnóstico de deficiencia aislada de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica. El tamaño de la muestra fue probabilístico de casos consecutivos del periodo de enero de 2008 a enero de 2017; se incluyeron pacientes de entre 0 a 15 años 11 meses de edad, ambos géneros. Los datos fueron recolectados en hoja con formato especial. Los datos obtenidos se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión, los resultados se presentaron en graficas y tablas.

Resultados: Se revisaron sistemáticamente 200 expedientes clínicos del servicio de Medicina Interna Pediátrica de la clínica de errores innatos del metabolismo del periodo de enero de 2008 a enero de 2017, de los cuales 5 tenían diagnóstico de deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, correspondiendo al 2.7% de los errores innatos del metabolismo. De este total, 2 pacientes (40%) correspondieron al diagnóstico de síndrome de MELAS, 1 paciente (20%) con

síndrome de Leber, 1 paciente (20%) con síndrome de Leigh y 1 paciente (20%) con síndrome de MNGIE. Del total, 60% corresponden al género femenino. La edad media de inicio de síntomas fue de 5.2 años de edad, 40% antes del año de edad y 40% en mayores de 10 años. La edad al diagnóstico más frecuente fue en mayores de 10 años en un 60%, con una media de 12.6 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron a nivel de sistema nervioso central y musculares en 80% de los casos respectivamente, seguidas por las alteraciones digestivas, de la audición y la visión. De las manifestaciones neurológicas las convulsiones fueron las más frecuentes, seguida de cefalea y eventos vasculares cerebrales. A nivel muscular, la debilidad muscular es la más frecuente. En cuanto a las manifestaciones bioquímicas la acidosis metabólica y la elevación de la CK se encontraron como las más frecuentes. Se halló que el 100% de los pacientes fueron tratados con carnitina y vitamina E, el 80% con vitamina B2 y coenzima Q10.

Conclusiones: La deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria presenta gran variedad de síntomas, los síntomas neurológicos y musculares son los más frecuentes, representados por crisis convulsivas y debilidad muscular. El diagnóstico de certeza se realiza con biopsia muscular y estudio molecular. El síndrome más frecuente asociado es el síndrome de MELAS. Dado que no existe tratamiento específico, el pronóstico es malo y progresa a fatalidad.

DEFICIENCIA DEL COMPLEJO I

La deficiencia aislada del complejo I (CI) es un error congénito del metabolismo poco frecuente, debido a mutaciones en genes nucleares o mitocondriales que codifican subunidades o factores de ensamblaje del complejo I mitocondrial en humanos (NADH: ubiquinona oxidoreductasa) y está caracterizada por un amplio rango de síntomas que incluye una marcada acidosis láctica que a menudo resulta letal, cardiomiopatía, leucoencefalopatía, miopatía pura y hepatopatía con tubulopatía. Entre los numerosos fenotipos clínicos observados se encuentran el síndrome de Leigh, la neuropatía óptica hereditaria de Leber y el síndrome de MELAS.¹

Montoya y colaboradores afirman que desde que se descubrió la primera mutación del ADN mitocondrial, en 1988, son ya más de 150 las mutaciones mitocondriales conocidas asociadas a enfermedades desarrolladas por el ser humano. Este hecho ha facilitado la clasificación de diversos síndromes y trastornos mitocondriales.²

En un estudio realizado en la India, se encontró una prevalencia al nacimiento de los desórdenes del sistema Oxophos (fosforilación oxidativa) de 1/5,000 recién nacidos vivos; esta prevalencia resulta del gran espectro clínico que va desde síntomas floridos hasta cursar asintomáticos. Dentro de estas alteraciones, la más frecuente es la deficiencia del complejo I.³ La prevalencia e incidencia de estas enfermedades en la literatura se refiere como sub diagnosticada, a pesar de esto, diversos estudios sitúan a la enfermedades mitocondriales en la edad preescolar con una incidencia de 1 en 11,000 niños vivos, esta cifra varía dependiendo de la región en donde se haya realizado el registro, pasando a 1 por cada 16,000 niños vivos hasta algo más frecuente como 1 en 7,634 niños vivos; el riesgo de desarrollar alguna enfermedad mitocondrial durante la vida se ha estimado en 1 en 5,000 recién nacidos vivos.

Las mutaciones más frecuentes encontradas en la deficiencia del complejo I son diversas, llegando hasta más de 300 mutaciones descritas, siendo las más frecuentes aquellas que se describieron inicialmente en el síndrome de Leigh (SURF1, SCO1, SCO2, COX10). Estas mutaciones codifican tanto para los factores nucleares y de ensamblaje del complejo 1 (NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, C8ORF38, C20ORF7) y las subunidades nucleares (NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7). Existen diferentes

mutaciones para cada síndrome. Para el síndrome de MELAS las mutaciones puntuales en el ADNmt (ADN mitocondrial) corresponden en más del 80% al gen MTTL1, mutación A3.243G. En el síndrome de Leber también con mutaciones puntuales del ADNmt involucra a los genes MTND1/MTND4/MTND, en el caso del síndrome de Leigh la mutación puntual afecta al ADNmt en los genes (m.8993T>C, m.10158T>C, m.10191T>C).³

Las mitocondrias, organelos celulares, característicos de las células eucariotas, siendo su principal función la producción de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). Las mitocondrias poseen una maquinaria genética propia, es decir, capaz de transcribir, expresar y replicar su información genética. El ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) es una molécula circular compuesta por 16,569 pares de bases, codificando así para 37 genes. Dos corresponden a ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr) específicos de los ribosomas mitocondriales, 22 genes de transferencia (ARNt) capaz de leer todo el código genético, y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos del sistema de sistema Oxphos, etapa terminal de la producción de energía. Estos péptidos corresponden a subunidades del di nucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH): ubiquinona óxido-reductasa: complejo I, subunidad de la ubiquinol reductasa (citocromo c óxido-reductasa): complejo III; tres subunidades del citocromo c oxidasa (complejo IV), y dos subunidades de la ATP sintetasa (complejo V). El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el completo II completo, están codificados en el ADN nuclear. De tal modo que este complejo, requiere de la coordinada expresión de dos sistemas genéticos.⁴

De esta complicada y compleja expresión genética, derivan ciertas alteraciones que se traducen clínicamente en el paciente. Esta alteración en la genética mitocondrial se descubrió a inicios de los años ochenta y, en la década de los 90, se detectaron mutaciones puntuales el ADNmt. Estas alteraciones conducen a un defecto final en la producción del ATP, producida por daños al sistema Oxphos.

CADENA RESPIRATORIA. La cadena respiratoria mitocondrial (CRM) está compuesta por cinco complejos y dos moléculas que actúan a modo de nexo de unión o lanzadera, la coenzima Q y el citocromo c.⁵

TABLA 1 DE LOS COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA.

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.

Fuente: M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, J. Eiris-Puñal, Ma.I. Novo-Rodríguez. Aspectos actuales de los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial durante la infancia y adolescencia. Rev Esp Pediatr 2008;64(2):213-237)

COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA

Los defectos enzimáticos de la cadena respiratoria pueden ser únicos, es decir, que afecten a un solo complejo, o en combinación. Los defectos únicos se suelen asociar con alteraciones en proteínas expresadas en un solo tejido y son más característicos de las mutaciones del ADNn, ocasionalmente pueden depender de mutaciones en genes estructurales del ADNmt. Los defectos combinados son habituales en las mutaciones del ADNmt. Sin embargo, otros mecanismos ligados a mutaciones del ADNn pueden producir defectos múltiples.

COMPLEJO I: Complejo I (NADH deshidrogenasa o NADH-coenzima Q reductasa): se encuentra al inicio y en él, la NADH generada en el ciclo de Krebs se reduce a NAD⁺ por la NADH-coenzima Q reductasa. Está constituido por 43 subunidades, de las cuales siete son producidas por el ADNm y 36 codificadas por el ADNn. El funcionamiento deficiente de este complejo es una de las causas más frecuentes de alteraciones de la cadena respiratoria. Se considera la causa inicial de la neuropatía óptica hereditaria de Leber, y de la enfermedad de Parkinson. En lactantes se manifiesta como macrocefalia progresiva mortal, miocardiopatía hipertrófica y acidosis láctica.

COMPLEJO II: Complejo II (succinato deshidrogenasa o succinato-coenzima Q reductasa): es un complejo enzimático importante tanto en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos como en la cadena respiratoria aerobia de la mitocondria, en las

células eucariontes y en organismos procariontes. El complejo II mitocondrial tiene cuatro subunidades, en orden decreciente por peso molecular son la flavoproteína, la proteína hierro sulfurosa y dos proteínas integrantes de la membrana: el citocromo B o subunidad C (cybL) y el citocromo cybS o subunidad D. De los cinco complejos mitocondriales, éste es el único en el que sus subunidades no son codificadas por el ADNm, sino sólo por el ADNn. La succinato deshidrogenasa es la única enzima no soluble. Se informa de pacientes con deficiencia del complejo II en los que hubo encefalomiopatía progresiva con demencia, lesiones mioclónicas y corta estatura, así como debilidad muscular generalizada y fatiga. Las biopsias musculares mostraron agregados mitocondriales y exceso de lípidos. No hubo fibras rojas rasgadas. El defecto se encontraba entre la succinato deshidrogenasa y la coenzima Q de este complejo.

COMPLEJO III: El citocromo B (MTCYB) es la única subunidad codificada por el ADNm del complejo III, ubiquinol: ferrocitocromo C oxidoreductasa o complejo citocromo BC1. El complejo III se localiza en la membrana mitocondrial interna y es la segunda enzima en la cadena de transporte electrónico de la fosforilación oxidativa. Cataliza la transferencia de electrones del ubiquinol (coenzima Q10 reducida a citocromo C) y utiliza la energía para translocar los protones del interior al exterior de la membrana interna mitocondrial.

COMPLEJO IV: Citocromo c oxidasa (COX). Está formado por 13 subunidades; de ellas, las tres mayores (I, II y III), que realizan las funciones catalíticas y de bombeo protónico, están codificadas por el ADNmt. Este complejo cataliza la transferencia de cuatro electrones desde el citocromo c al oxígeno molecular, y la energía generada por la reacción apoya la actividad de bombeo de dos protones desde la matriz a través de la membrana.

COMPLEJO V. F₀-F₁-ATP sintasa. Cataliza la producción de ATP a partir del ADP y Pi. Convierte el gradiente protónico transmembrana generado en la cadena respiratoria en energía química, al sintetizar ATP desde el ADP. Está formado por dos fracciones, F₀ y F₁. La F₀ está unida a la membrana y tiene como misión la conducción de protones, y la F₁ es la porción catalítica de la enzima. El total de polipéptidos es de 12-14 y dos de ellos, el 6 y el 8, están codificados por el ADNmt. La demostración de la deficiencia de este complejo se realiza por la medida de la actividad ATPasa.⁶

GENOMA MITOCONDRIAL

El tipo peculiar de herencia del genoma mitocondrial se debe a su característica de localizarse en un organelo citoplasmático, la disposición de sus genes sin

nucleótidos intermedios y la poliplasmia, proporcionan las diferencias con el ADN nuclear. Cada célula varía en número de copias de ADNmt dependiendo del tejido, entre 1,000 y 10,000 copias, y hasta 100,000 copias en el ovocito. El patrón de herencia materna del ADNmt es vertical, no mendeliano: la madre transmite a todos sus hijos el genoma mitocondrial, pero solamente las hijas lo continuarán transmitiendo a todos los miembros de la siguiente generación, debido al alto número de copias de ADNmt. La segregación mitótica, es otro mecanismo de herencia, en el cual, el fenotipo varía durante la división celular, ya que las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas, pudiendo coexistir en una misma célula hija dos poblaciones de ADNmt, una normal y otra mutada (heteroplasmia), a lo largo de las divisiones se podrán originar tres genotipos diferentes; por lo que el fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje de ADNmt mutado que contenga, haciendo que si el número de ADNmt mutado es bajo se producirá una compensación por el ADNmt normal, sin producirse defecto genético.

Cuando el ADNmt mutado sobrepasa un umbral determinado se manifiesta un fenotipo patógeno, lo cual traduce alteración en la síntesis de ATP, si es lo suficientemente importante producirá enfermedad clínica; siendo los órganos mayormente afectados el ojo, sistema nervioso, músculo esquelético, corazón, islotes pancreáticos, riñón e hígado. La velocidad de mutación que presenta el ADNmt es 10 veces superior a la que presenta el ADN nuclear, de esta manera, en un mismo individuo se estaría generando, a lo largo de la vida, una pequeña heterogeneidad en el ADNmt, causando una disminución en la capacidad respiratoria de los tejidos (que se observa en el envejecimiento).⁴

Para su estudio, las alteraciones en el ADNmt se dividen en tres grandes grupos según estén asociadas a mutaciones puntuales, a reorganizaciones o a la disminución del número de copias del ADNmt. La severidad de las manifestaciones depende de factores como la naturaleza de la mutación, grado de heteroplasmia, requerimientos energéticos del tejido y capacidad del tejido para compensar el daño tisular.⁵ Mutaciones puntuales: tienen un alto índice de incidencia, sin embargo, la mayoría son silenciosas, no causan alteraciones evidentes. Cuando afecta el ARN mitocondrial, alteran la codificación de proteínas y por lo general son de herencia materna.

EL ADN NUCLEAR: es ampliamente conocido, y actualmente es el principal objetivo de estudio de la genética médica. En cuanto a la genética mitocondrial, codifica en cierta parte para el ensamblaje y función de la mitocondria, por lo que se trata de una estructura genética más estable, cuenta con información diploide (hereda información de la madre y del padre) compuesta de 46 cromosomas y 3 mil millones

de nucleótidos por lo que su tasa de mutaciones menor al 0.3%, siendo más estable a comparación del ADNmt, sin embargo, las mutaciones en este ADN serán catastróficas para el paciente y su economía.

Los registros epidemiológicos de las enfermedades mitocondriales son escasos, recientemente en Reino Unido, mostrando que los defectos del ADNmt son la causa de enfermedad en 6.57 de cada 100,000 individuos adultos trabajadores, con un riesgo de desarrollar enfermedades en adultos y niños de 7.59 por cada 100,000 personas no afectadas. Esta prevalencia es similar a la presentada por enfermedades neurológicas como la enfermedad de Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrofica. De acuerdo a la sintomatología, que puede ser muy escasa o ser monosintomática, las enfermedades causadas por mutaciones del ADNmt suelen ser subdiagnosticadas.⁵

SINDROMES DE DEFICIT DEL COMPLEJO DE LA CADENA RESPIRATORIA

-Síndrome de encefalomiopatía con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares (MELAS). Es una encefalopatía mitocondrial, herencia materna, se caracteriza por eventos cerebrovasculares producidos a edad temprana que provocan disfunción cerebral, y acidosis láctica. Esta enfermedad puede ir acompañada de convulsiones generalizadas, cefalea, sordera y demencia. Se asocia a mutaciones en el gen del ARNtALeu (UUR) del ADNmt, en un 80% se debe a mutación del A3.243G. Pavlakis en 1984, en su descripción inicial de MELAS encontró la combinación de crisis convulsivas y alteración de lenguaje progresivo; así como, evidencia de citopatía mitocondrial (acidosis láctica y fibras rojas rasgadas en biopsia de músculo). Después en otros reportes, Hirano y Pavlakis establecieron los criterios de MELAS que consisten en: episodios de stroke like antes de los 40 años de edad, encefalopatía caracterizada por crisis convulsivas, demencia o ambas, acidosis láctica (sérica y en LCR), fibras rojas rasgada.⁷

-Enfermedad Neurogastrointestinal y Encefalopatía Mitocondrial (MNGIE). Se caracteriza clínicamente por una dismotilidad gastrointestinal (manifestada por saciedad temprana dolor abdominal, náusea disfagia, reflujo gastroesofágico, emesis posprandial, distensión abdominal y diarrea); caquexia, ptosis / oftalmoplejía u oftalmoparesia, leuco encefalopatía y neuropatía desmielinizante periférica, debilidad simétrica y distal, afectando predominantemente las extremidades inferiores. El inicio de los síntomas es entre la 1ª y 5ª década de la vida, en el 60% de los pacientes, los síntomas comienzan a hacerse presentes antes de los 20 años de edad.⁸ La enfermedad se presenta por mutaciones en el gen nuclear del factor de crecimiento celular endotelial (ECGF1, por sus siglas en inglés), que codifica la TP (15). Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.33). Hasta

el momento se han reportado más de 60 mutaciones del gen TP en diversas poblaciones étnicas como judíos Ashkenazi y persas, Europa Oriental, Jamaica, Turquía, España, Francia, Tailandia, Irán y Japón.⁹

-Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON). Se caracteriza por la pérdida bilateral de la visión central, ocasionada por atrofia del nervio óptico; aparece durante la 2ª o 3ª década de la vida, afecta predominantemente al sexo masculino. Puede tener únicamente la visión afectada, aunque hay casos en los que hay involucro en la conducción cardíaca, neuropatía periférica y ataxia cerebelar. Primera enfermedad asociada a defectos en el ADNmt, actualmente se han observado hasta 16 mutaciones puntuales. Las tres principales mutaciones, afectan el complejo I de la Oxphos.

-Síndrome de Leigh de herencia materna (MILS): enfermedad heterógena, con diferentes patrones de herencia (recesiva, ligada al X o materna). Se caracteriza por trastornos degenerativos multisistémicos que aparecen en el primer año de vida disfunciones del tallo cerebral y ganglios basales, desmielinización, regresión psicomotora, retraso en el desarrollo, ataxia, convulsiones, neuropatía periférica.

-Síndrome de Kaerns – Sayre. Enfermedad multisistémica progresiva caracterizada clínicamente por retinopatía pigmentaria atípica, ataxia, miopatía mitocondrial, bloqueo cardíaco, alteraciones en el líquido cefalorraquídeo, sordera y demencia aparece antes de los 20 años.¹⁰

-Síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (MERRF). Síndrome de herencia materna, se caracteriza por epilepsia mioclónica, convulsiones generalizadas y miopatía con presencia de fibras rojo rasgadas, acompañándose de demencia, sordera, neuropatía, atrofia óptica, fallo respiratorio y cardiomiopatías. Aparece tanto en adultos como en niños.

-Síndrome de médula ósea – páncreas de Pearson: enfermedad que aparece en los primeros años de vida y que afecta la hematopoyesis y la función pancreática exocrina. Las características más frecuentes son anemia macrocítica (anemia sideroblástica), trombocitopenia y neutropenia.

-Oftalmoplejia progresiva externa crónica: se caracteriza por oftalmoplejia, ptosis palpebral bilateral y miopatía; acompañada de intolerancia al ejercicio y debilidad muscular. Es una enfermedad benigna, que aparece por lo general en adolescentes y adultos jóvenes. Se ha asociado fundamentalmente a deleciones grandes y únicas en el ADNmt.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación puede ser multisistémica, entre las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran, los desórdenes motores, accidentes cerebrovasculares convulsiones, demencia, intolerancia al ejercicio, ptosis, oftalmología, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ceguera, sordera, cardiomiopatía, disfunción hepática y pancreática, diabetes, alteraciones en el medro, anemia sideroblástica, nefropatías, acidosis metabólica, pseudo-obstrucción intestinal, entre otras.¹²

Virtualmente cualquier órgano puede ser afectado. Es una regla general, el involucro de 1 o más órganos, sin diagnóstico definitivo habrá que sospechar de enfermedad mitocondrial.

-Manifestaciones Oftalmológicas: Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna, alteración en la percepción de los colores, alteraciones en la agudeza visual o retinopatía pigmentaria.

-Oftalmoplejia y paresia, movimientos oculares no conjugados y fluctuantes, ptosis, neuropatía óptica o atrofia súbita.¹³

-Manifestaciones Gastrointestinales: Falla hepática aguda inexplicable o inducida por valproato, dismotilidad gastrointestinal, episodios de pseudo obstrucción intestinal.

-Manifestaciones Neurológicas: hipotonía, espasmos infantiles, epilepsia de difícil control, desorden del movimiento inexplicable, hipoacusia neurosensorial, neuropatía axonal, estado epiléptico, coma, ototoxicidad con ciertos fármacos.

-Manifestaciones Cardiovasculares: Cardiomiopatía hipertrófica con trastorno del ritmo, bloqueo cardíaco inexplicable en un niño, cardiomiopatía con acidosis láctica (>5mM), cardiomiopatía dilatada con debilidad muscular, síndrome de Wolff Parkinson White.

-Otras manifestaciones: Recién nacido, lactante o prees escolar con hipotonía inexplicable, debilidad, falla para crecer, acidosis metabólica (acidosis láctica). Intolerancia al ejercicio, hipersensibilidad a la anestesia general episodios de rabiomólisis aguda.¹⁴

En contraste con lo anterior existen numerosos síntomas no específicos, los cuales pueden ser parte de cualquier otra enfermedad, sin ser necesariamente parte de una enfermedad mitocondrial, que, sin embargo, al aparecer combinados y sin

poder alcanzar algún diagnóstico, son de utilidad. Estos hallazgos no específicos son los siguientes: ¹⁵

- Constitucionales: falla para crecer, talla baja, retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia.
- Cardiovasculares: taquicardia (posicional o paroxística).
- Oftalmológicas: hipoplasia del nervio óptico, retinopatía pigmentaria.
- Gastroenterológicos: vomito crónico o cíclico, diarrea o constipación crónica inexplicable.
- Dermatológicas: lipomatosis simétrica.
- Endocrinológicas: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, deficiencia de hormona del crecimiento idiopática.
- Renales: disfunción tubular renal (acidosis tubular renal y aminoacidurias), síndrome nefrótico.
- Radiológicas: lesiones de ganglios basales inexplicables, atrofia cerebral o cerebelar inexplicable, leucodistrofia inexplicable.
- Historia familiar: síndrome de muerte súbita del lactante, patrón de herencia materna multigeneracional con migrañas, depresión o síndrome de ansiedad.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS.

Los defectos en una o varios complejos de la cadena respiratoria mitocondrial; y consiguiente elevación como el ácido láctico, piruvato o aminoacidurias generalizadas, ocasionadas por disfunción de esta cadena respiratoria, causando una elevación de los equivalentes reductores en la mitocondria y citoplasma, que, a su vez, produce alteración en el funcionamiento del ciclo de Krebs por exceso de NADH, produce una acumulación de piruvato y a lactato, produciendo su acumulación en la sangre. La ausencia de algunos de estos datos bioquímicos no deberá descartar la presencia de enfermedad mitocondrial. ¹⁶

1.- Acidosis Láctica: el lactato, producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa, se acumula cuando existe alteración en el metabolismo aeróbico. La elevación del lactato puede ser causado por numerosas condiciones clínicas.

A pesar de su escasa o nula especificidad, es un marcador importante de enfermedad mitocondrial. Este se mide en plasma y en líquido cefalorraquídeo, los cuales deberán ser analizados meticulosamente, ya que numerosas condiciones pueden alterar el resultado. No todas las enfermedades mitocondriales cursan con acidosis láctica, por ejemplo, el síndrome de Leigh y el síndrome de Kearns – Sayre, frecuentemente ocurren sin elevación o mínima elevación del lactato.

2.- Determinación del ácido pirúvico en sangre: la degradación de la glucosa por la vía glucolítica produce piruvato. Dependiendo si la glucólisis se produce en anaerobiosis o aerobiosis, seguirá la vía de la fermentación o de la respiración celular, respectivamente. La fermentación dará origen a lactato y etanol. En cambio, en presencia de O₂, se produce una oxidación completa del piruvato, degradándose hasta la formación de CO₂, mediante la acetil coenzima A (acetil-CoA). Traduciendo la acumulación del piruvato como una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial.

3.- Enzimas musculares - creatininfosfocinasa (CPK): es una enzima de liberación muscular, conformación dimérica. La cual al ser liberada presenta una vida media estable, por lo que favorece el diagnóstico de algunas enfermedades o padecimientos musculares o cerebrales, dependiendo de su isoforma. Los valores varían de acuerdo a la edad y sexo, así como la actividad física. Su elevación suele ser multifactorial, sin embargo, cualquier lesión muscular permitirá su elevación. Siendo específicos en forma crónica en las enfermedades mitocondriales, llegando a niveles superiores a 200mUI/dl. Habrá que determinar la causa y establecer el diagnóstico diferencial, la causa más frecuente de este tipo de elevación sostenida son las miopatías inflamatorias y mitocondriales.

4.- Determinación de la relación de hidroxibutirato/acetoacetato, indicador del estado Redox intramitocondrial. Su elevación será indicativa de disfunción mitocondrial.

5.- 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.¹⁷

ESTUDIOS DE IMAGEN.

Hallazgos de Neuroimagen: los pacientes con miopatía pura, los resultados de imagen cerebral son normales, sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad mitocondrial con involucro del sistema nervioso central muestran alteraciones en la imagen de resonancia magnética. Un patrón de mielinización retardado no específico puede ser observado al inicio de la enfermedad. El hallazgo más comúnmente encontrado es la anormalidad simétrica de la materia gris profunda, característicamente con patrón en parches o homogénea. La enfermedad de Leigh, el prototipo de enfermedad mitocondrial que tiene hallazgos en neuroimagen específicos, con involucro del diencefalo, ganglios basales y cerebelo. En contraste, el síndrome de MELAS, presenta lesiones infarto like, sin estar

confinadas a un territorio vascular específico, estas lesiones pueden ser transitorias.¹⁸

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se dificulta no solo por el gran espectro de manifestaciones clínicas, sino también por la ausencia de pruebas de tamizaje o marcadores bioquímicos.¹¹ El reconocimiento clínico de las enfermedades mitocondriales es un reto para el médico. Genéticamente, las enfermedades mitocondriales se presentan en un grupo heterogéneo de desórdenes, que juntos se reconocen actualmente como el desorden neurometabólico más frecuente en la infancia.

La presentación común más frecuente en la edad pediátrica de enfermedad mitocondrial es el síndrome de Leigh, que se presenta con regresión del desarrollo, disfunción cerebral y acidosis láctica, aunque aún la presentación clínica clásica únicamente se presenta en el 18%.

Para el abordaje inicial de diagnóstico y escrutinio, deberemos de realizar algunos exámenes. Estos deberán de ser dirigidos según las características de nuestros pacientes y la sospecha clínica; de tal modo que el escrutinio metabólico de sangre y orina para todos los pacientes ante la sospecha de dicha enfermedad deberá incluir:¹⁹

1. Bioquímica básica, enzimas musculares (CPK, CPK MB y MM), enzimas hepáticas (TGO, TGP, DHL, FA, GGT) y amonio, citometría hemática, lactato o piruvato en sangre, aminoácidos en plasma y en orina.
2. En aquellos pacientes con síntomas neurológicos, realizar algunas pruebas en el líquido cefalorraquídeo como lactato y piruvato, aminoácidos, citológico y bioquímica.
3. En el caso de que exista involucro sistémico los pacientes deben contar con: ecocardiograma, electrocardiograma, valoración oftalmológica, audiometría y resonancia magnética de cerebro. Prestaremos especial atención en paciente con retraso en el desarrollo, por lo que se solicitará: cariotipo, rupturas cromosómicas, valoración neurológica y consejería genética.
4. Biopsia muscular: Es un método invasivo, no rutinario, por lo que requiere de indicaciones precisas y específicas, brinda gran información cuando se solicita de forma adecuada. La utilización de todos los recursos para el análisis morfológico, microscopia de luz con tinciones especiales, histoquímica enzimática microscopia electrónica, inmunohistoquímica. Las indicaciones son diagnósticas de distrofia muscular, síndrome de niño

hipotónico y miopatías mitocondriales, polimiositis, la biopsia puede ser por punción percutánea (método de elección en pacientes mayores de 4 años). La biopsia muscular abierta se utiliza en niños menores de 4 años, se realiza en el quirófano a través de una incisión utilizando el grupo muscular cuádriceps. La técnica de tinción ideal para la identificación de fibras rojas rasgadas y cuerpos nemalínicos es el tricrómico de Gomori, así como el citocromo C oxidasa. La biopsia muscular también sirve para el análisis molecular en casos en que el defecto genético no se conoce.

5. Diagnóstico Molecular: Debe realizarse después de una exploración física exhaustiva y una detallada historia clínica, exámenes bioquímicos e histopatológicos. Este tipo de pruebas brindan información y correlacionan el genotipo-fenotipo de los pacientes. El examen molecular puede realizarse en sangre periférica o a través de la biopsia muscular identificando re arreglos y deleciones del ADNmt; actualmente existen diferentes técnicas para identificar estas mutaciones.

Una vez recaudados la semiología y exámenes complementarios, el paciente, deberá ser remitido a un centro de referencia para la atención y diagnóstico de enfermedades metabólicas, para continuar seguimiento y vigilancia, así como para integración de diagnóstico certero y establecimiento de tratamiento oportuno.²⁰

TRATAMIENTO

A pesar de los avances en el conocimiento sobre las enfermedades mitocondriales, el tratamiento de estas aun no es del todo alentador y efectivo.²¹

- I.- Medidas generales:
 - a.- Evitación de estrés térmico (fiebre o temperaturas bajas)
 - b.- Evitar ejercicio físico intenso.
 - c.- El ejercicio aeróbico puede mejorar la capacidad energética muscular. estudios recientes revelan que el cambio de una vida sedentaria en cuanto a actividad física confiere beneficios a la función mitocondrial, mejorando la actividad del sistema Oxphos. Si existe mioglobinuria inducida por ejercicio o fiebre se proveerá una adecuada hidratación y alcalinización urinaria.
 - d.- Evitar 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).²²

- II.- Dieta. Las necesidades calóricas en los pacientes con enfermedades mitocondriales son diferentes a las de los individuos normales, de ahí que haya que optimizar la calidad y cantidad de las calorías que han mostrado respuesta en los pacientes con enfermedades mitocondriales, las dietas altas en grasas y bajas en glucosa estimulan la beta oxidación y la formación de cuerpos cetónicos en el hígado, mejorando las manifestaciones neurológicas.

III.- Terapia farmacológica:

1. Coenzima Q10 (CoQ10) conocida también como ubiquinona ha sido ampliamente utilizada y es segura y sin efectos secundarios; la propiedad más favorable de esta es un rol doble ya que forma parte de la cadena respiratoria y un quelante de las especies reactivas de oxígeno. 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) sólo en casos de déficit. Dosis moderadas parecen prevenir el daño oxidativo y podrían mejorar la tasa de oxidación del NADH, por lo que su indicación principal sería en los defectos del complejo I.
2. Creatina. Ha sido ampliamente utilizada como impulsor de energía en desordenes mitocondriales incrementando la producción de ATP, la disminución de las especies reactivas de oxígeno, todo esto en combinación con la CQ10.
3. L-Arginina. Es un aminoácido semiesencial utilizado por el organismo durante el crecimiento y la detoxificación así como la síntesis de creatina; estudios han demostrado que la administración intravenosa de la L-Arginina disminuye la severidad de los eventos vasculares cerebrales like en el síndrome de MELAS, disminuyendo la lesión al tejido durante la isquemia.
4. Carnitina. Es un componente celular involucrado en la oxidación y esterificación de los ácidos grasos en la membrana mitocondrial favoreciendo la función adecuada del ciclo de Krebs, favoreciendo la generación de ATP durante la fosforilación oxidativa.
5. 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).
6. Corticosteroides e inhibidores de la monoaminoxidasa. Pueden ser eficaces, debido a que inhiben la peroxidación y a que protegen las membranas.
7. 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 tiamina.

IV. Consejería genética: Debido al alta heredabilidad y penetrancia de estas enfermedades es necesario otorgar una evaluación completa a los progenitores.

El reconocimiento temprano de estas enfermedades ayuda a dar un adecuado consejo genético para la familia y a mejorar la calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

La deficiencia aislada del complejo I (CI) es un error congénito del metabolismo poco frecuente (prevalencia de 1.7/ 1,000,000 de nacidos vivos, corresponde al menos 1% de los casos) debido a mutaciones en genes nucleares o mitocondriales. Entre los numerosos fenotipos clínicos observados se encuentran el síndrome de Leigh, la neuropatía óptica hereditaria de Leber, síndrome de MNGIE y el síndrome de MELAS.¹

Estos síndromes cursan con daño a diferentes órganos como sistema nervioso, muscular, renal, hepático, oftálmico, auditivo y gastrointestinal. Las manifestaciones clínicas más comunes son desórdenes motores, accidentes cerebro vasculares, convulsiones, demencia, intolerancia al ejercicio, ptosis, oftalmología, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ceguera, sordera, cardiomiopatía, disfunción hepática, alteraciones en el medro, nefropatías, acidosis metabólica, pseudo-obstrucción intestinal, entre otras.

En México existen estudios aislados de este tipo de enfermedad. Debido a que el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” es un hospital de referencia en padecimientos en errores innatos del metabolismo en pacientes pediátricos, desconocemos la frecuencia de este tipo de enfermedad en nuestro centro; por lo que este trabajo contribuirá a determinar las características clínicas y bioquímicas que serán de utilidad a los médicos pediatras.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las enfermedades mitocondriales de la cadena respiratoria más frecuentes es la deficiencia del complejo I, principal causa de las encefalopatías mitocondriales, y se ha asociado a varios síndromes (MELAS, MNGIE, LEIGH, Leber), sin embargo, el diagnóstico es difícil, las manifestaciones clínicas son variadas, no se presentan simultáneamente de forma inicial y es causa de retraso en su diagnóstico. Dado lo anterior es importante conocer cuáles son las manifestaciones clínicas y bioquímicas más frecuentes en la edad pediátrica, la progresión de los síntomas, de esta forma establecer el diagnóstico de forma oportuna, retrasando la afección de los diferentes órganos y complicaciones graves, mejorando la calidad de vida del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza”.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Conocer las manifestaciones clínicas y bioquímicas en pacientes pediátricos con deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza".

Objetivos Específicos

- Conocer cuál es la frecuencia de los síndromes asociados a la deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza".
- Identificar cual es el género más frecuente que afectan los síndromes asociados a deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes pediátricos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza".
- Identificar la edad de inicio de la sintomatología de los síndromes asociados a deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes pediátricos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza".
- Conocer cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de los síndromes asociados a deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes pediátricos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza".

HIPÓTESIS

- Hipótesis: No se requirió por el tipo de estudio que se realizó.

MÉTODOS Y MATERIALES

a) Características donde se realizó el Estudio.

Servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, del periodo comprendido desde enero de 2008 a enero del 2017.

b) Tipo de Diseño

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal; durante el periodo de enero 2008 a enero 2017.

c) Grupos de Estudio

- I. Pacientes de 0 a 16 años, atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” de enero de 2008 a enero de 2017.
- II. Criterios de Inclusión:
 - i. Pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La Raza
 - ii. Pacientes con edades comprendidas entre 0 a 16 años.
 - iii. Pacientes con diagnóstico de deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial clínico y molecular.
- III. Criterios de no Inclusión:
 - i. Información incompleta para completar registro en hoja de datos.
- IV. Criterios de Eliminación:
 - i. Pacientes con expediente clínico incompleto

d) Tamaño de la Muestra

Por el diseño de estudio no se requirió de cálculo de la muestra. Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de deficiencia aislada del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial encontrados en el período comprendido de enero del 2008 a enero del 2017. El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos del periodo de estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables Independientes

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.²⁰
- 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.²⁰
- Definición operacional: Determinación del género de cada paciente.
- Tipo de variable: Binominal
- Indicadores: Masculino y femenino

Variables Dependientes

Consanguinidad:

- Definición conceptual: Unión, por parentesco natural, de varias personas que descienden de una misma raíz o tronco.²³
- Definición operacional: Determinar si los progenitores tienen algún parentesco familiar por árbol genealógico, hasta tercera línea.
- 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.²³
- Definición operacional: Aversión a la toma de alimentos, sin considerar la cantidad y calidad del alimento, sin selectividad demostrada.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Indicadores: Presente/ Ausente

Vomito:

- Definición conceptual: Arrojar violentamente a través de la boca el contenido del estómago.²³

- Definición operacional: determinar número de eventos en las cuales el paciente presento paso del contenido estomacal a la boca.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Indicadores: Presente/ Ausente

Deshidratación:

- Definición conceptual: estado clínico consecutivo a la perdida de líquidos y solutos en el cuerpo humano.²³
- Definición operacional: la deshidratación se clasifica de acuerdo al peso del paciente previo al evento que condicionó la deshidratación, se deben evaluar criterios clínicos como frecuencia cardiaca, tensión arterial, llenado capilar, fontanela anterior, tono ocular, lagrimas, mucosa oral, sed, turgencia de la piel, estado neurológico y gasto urinario. El déficit de peso se utiliza para clasificar la deshidratación de acuerdo a la edad del paciente, sean lactantes o niños mayores, siendo clasificados en deshidratación grado I déficit de 5 y 3%, grado II 10 y 6%, grado III 15 y 9%.
- Tipo de variable: Ordinal
- Indicadores: sin deshidratación, deshidratación grado I, II, III (ver anexo 2. Tabla de deshidratación.)

Desnutrición:

- Definición conceptual: 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.²³
- Definición operacional: determinación de grado de afectación en peso y talla, mediante el método de Waterlow ya que permite determinar la cronología y la intensidad de la desnutrición. Se utilizan dos indicadores: porcentaje peso/estatura y porcentaje de estatura/edad, una vez obtenidos los porcentajes deberán ser ubicados en la tabla de la clasificación de Waterloo. El resultado puede ser clasificado en los siguientes rubros: Normal (cuando el peso para la talla y la talla para la edad se encuentran dentro de valores adecuados para la edad), desnutrición aguda (peso para la talla bajo y talla para la edad normal), desnutrición crónica recuperada o en homeorresis (talla para la edad alterada y peso para la talla normal), desnutrición crónica agudizada (talla para la edad alterada y peso para la talla baja). Por intensidad se clasifica en Grado I: menos del 90%, Grado II: entre el 80-89% y, Grado III: menos del 79%. (Ver anexo 3)
- Tipo de variable: Ordinal

- Indicadores: De acuerdo al tiempo en: normal, aguda, crónica recuperada y crónica agudizada; de acuerdo a la intensidad grado I, II y III.

Crisis convulsivas:

- Definición conceptual: Actividad eléctrica anormal del cerebro, que provoca contracciones musculares involuntarias, también denominadas crisis epilépticas.²³
- Definición operacional: Actividad eléctrica cerebral determinada por medio de electroencefalograma. Clínicamente podremos observar movimientos clónicos, mioclónicos, tónicos o atónicos, simples o complejas, parciales o generalizadas.
- 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.²³
- 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 (los signos clínicos incluyen aleto nasal, quejido espiratorio, tiraje intercostal, retracción xifoidea y disociación toracoabdominal, cada uno de los signos clínicos se evalúan de acuerdo a la intensidad con la que se encuentran presentes otorgándose una puntuación de 0 a 2 puntos; por lo que se clasificara en dificultad respiratoria leve: <3puntos, dificultad respiratoria moderada: 3 a 4 puntos, dificultad respiratoria grave: >4 puntos).
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Indicadores: Presente/ Ausente

Hipotonía:

- Definición conceptual: Tono muscular inferior al normal.²³
- 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.²³

- 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 pH a expensas del bicarbonato. pH: 7.35 HCO₃ <15mEq. Se considera significativo el nivel de lactato en sangre de mayor o igual a 2mmOl/dL.
- 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. ²³
- Definición operacional: Presencia de bicarbonato en gasometría venosa por debajo del rango normal (pH < 7.35, HCO₃ <15mEq/dL).
- 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. ²³
- Definición operacional: Se determinará mediante escala de Denver II (escala que se base en el desarrollo y evolución, en el cual las conductas a evaluar están ubicadas de acuerdo a la edad cronológica del niño, desde 1 mes hasta los 6 años de edad, evalúa el área social, motora fina adaptativa, motora gruesa y lenguaje). Calificación de los elementos: deben valorarse los elementos que cruzan la línea de edad, así como los que se encuentran adyacentes a ésta. Dichos elementos se marcan con P para aprobados, F para reprobados, NO para no valorado o R para aquellos en que el niño se rehusó a cooperar o a interpretarlo. Valoración de los elementos: cada elemento debe calificarse de la siguiente manera: Avanzado: el niño aprueba un elemento que se encuentra por completo a la derecha de la línea de edad. Normal: el niño aprueba, reprueba o se rehúsa a los elementos para los cuales la línea de edad cae entre la percentila 25 y 75. Precaución: el niño reprueba o se rehúsa a elementos para los cuales la línea de edad se encuentra entre los percentiles 75 y 90. Retraso: el niño reprueba o se rehúsa a elementos que quedan por completo a la izquierda de la línea de 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.²³
- Definición operacional: Por medio de las tablas de la CDC para pacientes mayores de 2 años, las tablas de OMS para pacientes de 0 a 24 meses de edad se determinará peso para la edad, talla para la edad del individuo. Considerándose peso bajo y talla baja para la edad cuando existan dos desviaciones estándar de la media para la edad y sexo del paciente.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Indicadores: Presentes/ Ausentes

Hiperlactatemia

- Definición conceptual: Nivel de lactato en la sangre superior al normal: lactato > o igual a 2mmol/dl.²³
- Definición operacional: Por medio de gasometría venosa ver la concentración de lactato sérico > o igual a 2mmol/dl.
- 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.²³
- Definición operacional: se considerará sospecha de accidente vascular cerebral de acuerdo a las características clínicas del paciente, se considerará confirmado con un estudio de imagen, ya sea tomografía computada o resonancia magnética cerebral con datos de isquemia en el sitio de un trayecto vascular correspondiente a la clínica del paciente.
- 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.²³
- 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.²³
- Definición operacional: pérdida de la audición, la cual deberá ser comprobada mediante una audiometría, estableciéndose el diagnóstico de acusia, estableciéndose el diagnóstico de acusia cuando es >100 dB.
- 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.²³
- Definición operacional: pérdida parcial de la capacidad auditiva, mediante una audiometría. Las hipoacusias pueden además clasificarse en función de su gravedad: 1) Hipoacusia leve (20-40 dB); 2) Hipoacusia moderada (40-70 dB); 3) Hipoacusia severa (70-90 dB); 4) Profunda (>90-100 dB).
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Indicadores: Presente/ Ausente.

Hipertrichosis:

- Definición conceptual: presencia de pelo (lanugo, velloso o terminal) excesivo y anormal para la edad, raza o sexo, y que aparece en sitios no dependientes de la estimulación androgénica.²³
- Definición operacional: crecimiento de vello excesivo en zonas no dependientes de estimulación androgénica, llámese cara, tronco y extremidades.
- 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.²³
- Definición operacional: hipo crecimiento o velocidad de crecimiento baja de forma mantenida, deberá obtenerse mediante la diferencia de talla en un periodo de tiempo (de 6 a 12 meses), además deberá tomarse en cuenta la edad ósea del paciente, estableciendo de esta forma patrones de crecimiento establecidos.
- 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.²³
- 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.²³
- Definición operacional: incapacidad repetitiva para continuar un esfuerzo físico que
- Tipo de variable: cualitativa
- Indicadores: presente/ausente

Regresión neurológica

- Definición conceptual: Ausencia de progreso funcional de actividades neurológicas o pérdida de estas.²³
- Definición operacional: La pérdida de habilidades neurológicas del desarrollo obtenidos previamente. Mediante la escala de Denver II, en dos evaluaciones diferentes con espacio de 3 semanas a 3 meses.
- Tipo de variable: cualitativa
- Indicadores: presente/ausente

Apnea

- Definición conceptual: detección transitoria de la respiración que sigue a una respiración forzada.²³
- Definición operacional: suspensión transitoria de la respiración de al menos 20 segundos de duración, en la cual se presenta disminución en la saturación de oxígeno menor al 90% y asociada a bradicardia.
- Tipo de variable: cualitativa
- Indicadores: presente/ausente

Creatinin 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).²³
- Definición operacional: considerada una enzima muscular, con isoformas cardíaca, muscular estriada y cerebral; permite la identificación de una lesión en las fibras musculares. El valor normal depende de la edad, sexo y actividad física, El valor estará comprendido entre 0 y 195 UI/L en el hombre

mientras que en la mujer deberá situarse entre 0 y 170 UI/L, la determinación se realiza en laboratorios de análisis clínicos, mediante método de espectrofotometría con doble sensibilidad, equipo RocheBiAs(M1078), laboratorio de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La Raza.

- Tipo de variable: cuantitativa
- Indicadores: presente/ausente

Biopsia muscular

- Definición conceptual: obtención de tejido muscular de un individuo vivo, con el fin de analizar dicho espécimen bajo técnicas de diagnóstico. ²³
- Definición operacional: El marcador morfológico más característico de las miopatías mitocondriales son las fibras rojas rasgadas (FRR). Estas fibras deben su nombre al aspecto que tienen con la tinción de tricrómico de Gomori en cortes por congelación. Las fibras dañadas se tiñen de color rojo; tienen bordes irregulares y deshilachados (ragged). Estas fibras se tiñen intensamente con las enzimas oxidativas y al microscopio electrónico se encuentran acúmulos de mitocondrias de tamaños diversos, multiformes y en ocasiones con inclusiones cristalinas. La tinción roja con el Gomori se debe a que uno de los ingredientes del colorante reacciona con fosfolípidos que son un componente abundante de la membrana mitocondrial. Las FRR se encuentran en Kearns- Sayre, MERFF y MELAS y corresponden a defectos combinados del complejo I
- Tipo de variable: cualitativa
- Indicadores: presente / ausente

Estudio molecular

- Definición conceptual: análisis especializado a través de diferentes técnicas, las cuales están destinadas a la identificación de anomalías en las ultraestructuras biológicas. ²³
- Definición operacional: El examen molecular puede realizarse en sangre periférica o a través de la biopsia muscular identificando rearreglos y deleciones del ADNmt o ADNn mediante la espectrometría de invarrojos en bandas de gel, mediante el cultivo de células sanguínea, obtenidas mediante punción de vena periférica, actualmente no se realiza en nuestra UMAE, por lo que es un estudio subrogado a un laboratorio externo; actualmente existen diferentes técnicas para identificar estas mutaciones puntuales.
- Tipo de variable: cualitativa
- Indicadores: presente / ausente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez aprobado por el comité local de investigación, se procedió a realizar estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal; obteniendo los datos mediante la revisión sistemática de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza durante el periodo de enero 2008 a enero 2017. Se identificaron el sexo y edad de los pacientes, se recolectó la edad de inicio de los síntomas y edad al diagnóstico, las manifestaciones clínicas neurológicas, musculares, digestivas, visuales y auditivas, así como bioquímicas, se identificó método de diagnóstico y confirmación del mismo, además de identificar tratamiento utilizado. Los datos se registraron en una hoja de recolección especial, una vez obtenidos los datos se analizaron mediante medidas de tendencia central y dispersión, los resultados se expresaron en tablas y gráficas.

ASPECTOS ÉTICOS

Consideraciones Éticas: Esta tesis ha sido diseñada con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. El estudio se apega a los principios éticos que tienen su origen la declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013), la ley General de Salud vigente para la República Mexicana, y la normatividad del IMSS. La parte retrospectiva se trabajó con los expedientes clínicos, físicos o electrónicos de los pacientes. Se mantuvo bajo confidencialidad los nombres y número de seguridad social, utilizando únicamente en las hojas de recolección de datos las iniciales del nombre de los pacientes, utilizándose una única ocasión el expediente correspondiente. Los datos serán de uso confidencial, respetando los datos de cada paciente.

Esta tesis no transgredió el principio de respeto a las personas de beneficencia y justicia que rigen a la investigación en el ámbito clínico médico, ya que se encuentra apegado a los estatutos de la Ley General de Salud de la República Mexicana (Título 5º) y a la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social. El manejo de los datos obtenidos de este estudio servirá para crear otras líneas de investigación, e incrementar el conocimiento sobre la enfermedad.

RESULTADOS

Se analizaron 200 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de error innato del metabolismo en un periodo comprendido de enero del 2008 a enero del 2017, 5 tenían diagnóstico de deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (CICRM), con una frecuencia del 2.7% (n=5).

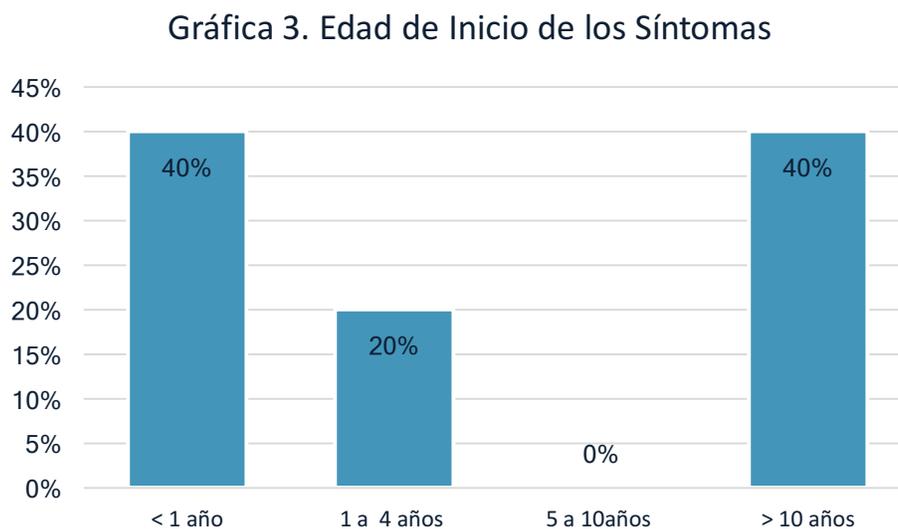
El estudio se realizó mediante la revisión sistemática de los expedientes clínicos. Se encontraron 2 pacientes con diagnóstico de síndrome de MELAS representando el 40%, 1 paciente con síndrome de LEIGH, 1 paciente con síndrome de MNGIE y 1 paciente con síndrome de LEBER, representando cada uno 20% respectivamente. Ver gráfica 1.



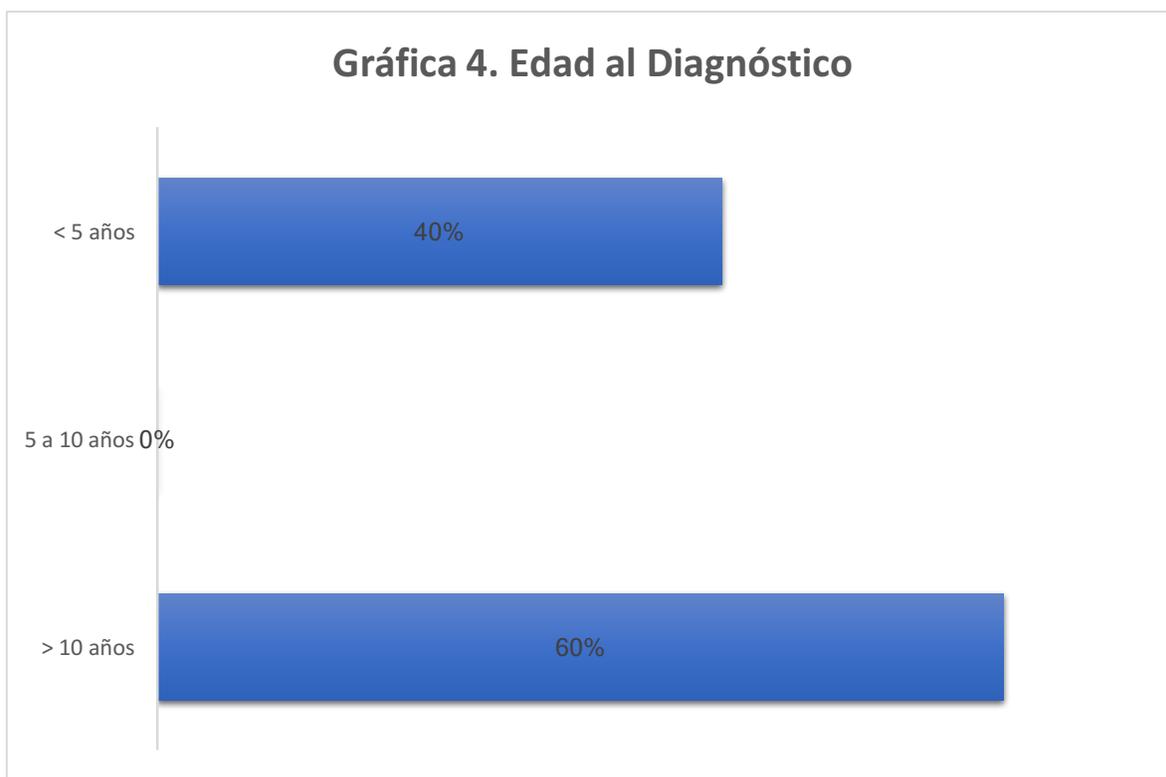
Del total de los 5 expedientes, 60% pertenecían al género femenino (n=3) y 40% al masculino (n=2). Ver gráfica 2.



La edad de inicio de los síntomas, fue en menores de 1 año 40% de los pacientes (n=2), de 4 años un 20% (n=1), y mayores de 10 años un 40% (n=2), con una media de 5.2 años. Ver grafica 3.



La edad de diagnóstico más frecuente fue en mayores de 10 años en un 60% (n=3), con una media de 12.6 años, seguido por los pacientes de 2-4 años con un 40% (n=2) con una media 3 años. Ver gráfica 4.



Las manifestaciones clínicas encontradas fueron neurológicas, musculares, alteraciones en la motilidad intestinal, afectación en la audición, visión y metabólicas. Distribuidas de la siguiente manera:

- Neurológicas: retraso psicomotor (80%, n=4) y un paciente con desarrollo psicomotor normal (20%, n=1). Crisis convulsivas (80%, n=4), cefalea (60%, n=3), regresión neurológica, hipotonía y eventos vascular cerebrales (40%, n=2).
- Motilidad intestinal: pseudo-obstrucción intestinal (40%, n=2)
- Auditivas: hipoacusia y acusia (20%, n=1)
- Visuales: ceguera (20%, n=1)
- Retraso en el crecimiento: talla baja (40%, n=2), desnutrición (40%, n=2)
- Metabólicas: rechazo a la vía oral, vómitos y deshidratación (60%, n=3), acidosis láctica y metabólica (40%, n=2), dificultad respiratoria y apnea (20%, n=1)
- Musculares: intolerancia al ejercicio (60%, n=3). Ver tabla 1 y 2. Gráfica 5.

Tabla 1. Los órganos afectados con mayor frecuencia fueron el sistema nervioso, digestivo, muscular, auditivo y visual.

Sistema Afectado	Porcentaje	Número
Sistema Nervioso	80%	4
Muscular	80%	4
Sistema Digestivo	40%	2
Audición	20%	1
Visión	20%	1

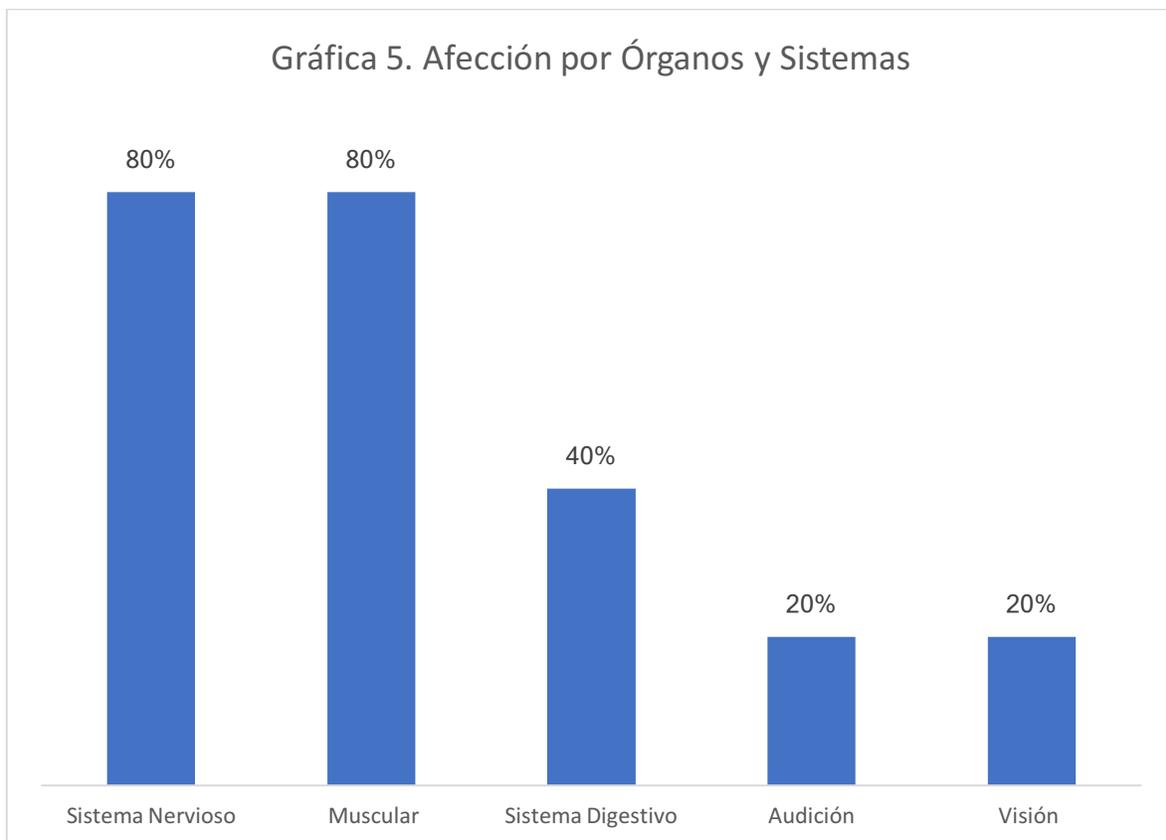


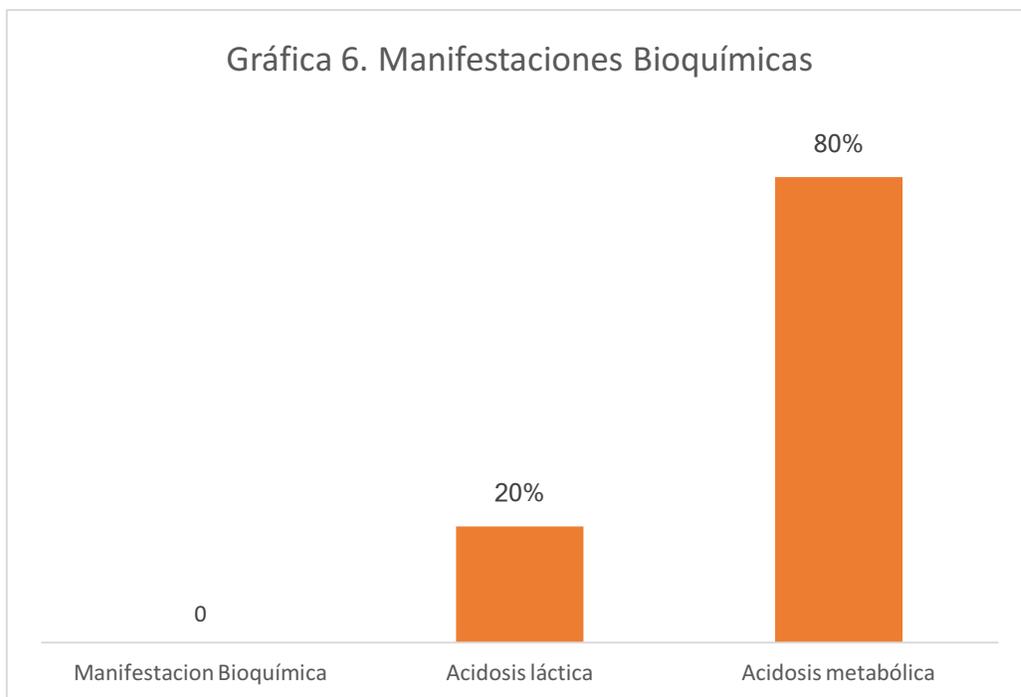
Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la Deficiencia del Complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.

Sintomatología	Porcentaje	Número
Convulsiones	80%	4
Cefalea	60%	3
Deshidratación	60%	3
Intolerancia al ejercicio	60%	3
Rechazo a la vía oral	60%	3
Retraso psicomotor	60%	3
Desnutrición	40%	2
EVC	40%	2
Hipotonía	40%	2
Pseudoobstrucción intestinal	40%	2
Regresión neurológica	40%	2
Talla Baja	40%	2
Vómitos	40%	2
Acusia	20%	1
Apneas	20%	1
Dificultad respiratoria	20%	1
Hipoacusia	20%	1
Ceguera	20%	1

Dentro de las manifestaciones bioquímicas que encontramos, como la principal la acidosis metabólica y la elevación de la CK en el 80% (n=4) de los pacientes respectivamente, únicamente en un paciente se corroboró acidosis láctica representando un 20% (n=1). Tabla 3. Gráfica 6.

Tabla 3. Manifestaciones Bioquímicas

Manifestación Bioquímica	Porcentaje	Número
Acidosis láctica	20%	1
Acidosis metabólica	80%	4
CK	80%	4



El método utilizado para realizar el diagnóstico de las entidades clínicas asociadas a la deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria, ha sido en nuestro estudio la biopsia muscular en el 80% (n=4), solamente un paciente con diagnóstico molecular 20% (n=1).

Hallamos en nuestro trabajo que el tratamiento más frecuentemente utilizado en los pacientes con deficiencia aislada de complejo I fueron la vitamina E y la carnitina, administrada en el 100% (n=5) de los pacientes, en segundo lugar la vitamina B2 y la coenzima Q10 en el 80% (n=4), seguido de otras vitaminas del complejo B y vitamina C. Tabla 4.

Tabla 4. Tratamientos utilizados

Tratamiento	Porcentaje	Número
Arginina	20%	1
Antiepilépticos	20%	1
Complejo B	20%	1
Ác. Fólico	20%	1
Vit C	40%	2
Vit B1	60%	3
Co-Q10	80%	4
Vit B2	80%	4
Vit E	100%	5
Carnitina	100%	5

DISCUSIÓN

De acuerdo a los datos obtenidos en la revisión de los expedientes con diagnóstico de deficiencia aislada de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y en relación con la bibliografía revisada, se encontró una frecuencia del 2.7% en nuestro centro hospitalario.

En los síndromes asociados a la deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial se encontró que el síndrome de MELAS resulto ser el más frecuente en esta revisión, así como en los trabajos realizados por Solano et al en el 2001 y Mattman et al en el 2011.

El género que más frecuentemente fue detectado con deficiencia aislada de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial fue el femenino en un 60%, lo que se corresponde con el estudio de Solano et al en 2001.

La edad de inicio de los síntomas, se presentó en dos pacientes antes del año de edad que corresponde el 40%, en un paciente a los 4 años de edad que representa el 20%, en dos pacientes de 10-11 años, representa el 40%; por lo que se corresponde con lo reportado en el trabajo de Mattman et al en 2011, contrastado con lo que reporta Solano et al en 2001, quien refiere que los síntomas inician antes de la 2ª década de la vida. La edad de diagnóstico fue un 100% entre los 2 y 15 años de edad, de éste, un 60% fue detectado después de los 10 años de edad, lo cual comparado con el trabajo de Solano et al en 2001 coincide con la edad promedio de diagnóstico es en la 2ª y 3ª década de la vida.

Las manifestaciones neurológicas fueron las más frecuentes, el 80% representado por crisis convulsivas, el retraso psicomotor y cefalea en un 60% respectivamente y eventos vasculares cerebrales en un 40%, descritas de la misma manera por Parikh et al en 2010. Después de las manifestaciones neurológicas, le siguen las musculares en frecuencia, similar a lo descrito por éste último autor.

Las manifestaciones de la motilidad intestinal como pseudo-obstrucción intestinal se hallaron en un 40%, semejante a lo reportado por Parikh et al en 2010.

Por otro lado, las manifestaciones bioquímicas que se encontraron fueron similares al trabajo de Khan et al en 2015, ya que en ambos se registró la elevación de las enzimas musculares, del lactato y del piruvato; la acidosis metabólica junto con la elevación de la CK fueron las más representativas con un 80%, únicamente un 20% tuvo determinación de lactato en sangre.

El diagnóstico se realizó por biopsia muscular en un 80% y en 20% por estudio molecular. Khan et al en 2015, refieren que el estándar de oro es el estudio molecular, ya que identifica la mutación del gen involucrado en estas enfermedades.

Tratamiento utilizado en nuestro estudio fue la carnitina y la vitamina E en primer lugar, seguido de la vitamina B2 y la Coenzima Q10, seguidas de otras vitaminas del complejo B y vitamina C. En la bibliografía existen diferentes tratamientos, sin embargo, la suplementación con coenzima Q10 y creatina o carnitina son ampliamente utilizados para la resolver los síntomas y mejorar la calidad de vida según lo referido por Khan et al en 2015.

CONCLUSIONES

La deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, presenta una gran variedad de síntomas, los neurológicos son los más frecuentes y graves. La deficiencia del complejo I se asocia con la presencia de alteraciones neuromusculares. El diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia muscular, así como la realización de estudio molecular para confirmarlo. Los síndromes como MELAS, Leigh, MNGIE, Leber, son asociados a la deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria. En ausencia de tratamiento efectivo y específico, los pacientes requieren de asesoramiento y combinación de suplementos y antioxidantes, junto con terapia farmacológica en el caso de descompensación. El pronóstico es malo, ya que no se cuenta con tratamiento específico, lo que conlleva a progresión fatal en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Mexicana de Enfermedades Raras. Deficiencia Aislada del complejo I. México 2017. Femexer.org. Actualizado en marzo 2017. Disponible en: <http://www.femexer.org/15513/deficiencia-aislada-del-complejo-i/>. Consultado el 18 de junio 2017.
2. Márquez Ruiz, María del Prado; Rovira Gil, Elías. Trastornos y Enfermedad Mitocondrial, también en el Medio Urgente. Fármacos potencialmente dañinos. Rev Paraninfo Digital, 2015; 22. Consultado el. Disponible en: <http://www.indexf.com/para/n22/202.php>. 20 de junio de 2017
3. Tucker EJ, Compton AG, Calvo SE, Thorburn DR. The Molecular Basis of Human Complex I Deficiency. *Biochemistry and Molecular Biology for Life Scientist*. 2011 Apr; 63(9): 669–677.
4. López Pérez, Playán Ana, Montoya J, Solano A. Enfermedades Genéticas del ADN mitocondrial humano. *Salud pública de México*; 2001 Dic: 43 (2), 151-161.
5. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J, Novo-Rodríguez MI. Aspectos actuales de los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial durante la infancia y adolescencia. *Rev Esp Pediatr* 2008 Oct; 64 (2): 213-237.
6. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N et al. Mitochondrial Disease: A Practical Approach for Primary Care Physicians. *Pediatrics* 2007 (120): 1326.
7. Espinoza-López D, Vargas-Cañas E, Díaz-Alba A, Morales-Briceño H, Ramírez-Jiménez C, Fernández-Valverde F et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS) *Arch Neurociencia* 2012 Dec (17): 138-141;
8. Craven L, Alston CL, Taylor RW, Turnbull DM. Recent Advances in Mitochondrial Disease. *Review in Advance*. 2017 Jan;17(8) :1-7
9. Ortiz Giraldo B, Fernando Batero D, Hernán Montoya J, Alfaro JM, Wilches A. Variabilidad genotipo fenotipo en encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) por una mutación sin codón de parada. *Acta Neurol Colomb*. 2014 Jun; 30(3):205-209.
10. Parikh Sumit. The Neurologic Manifestations of Mitochondrial Disease. *Dev Disabil Res Rev*. 2010 Mar;16(2):120-8.
11. Nahid Akhtar K, Periyasamy G, Angamuthu K, Kumarasamy T. Mitochondrial disorders: Challenges in diagnosis and treatment. *Indian J Med Res*. 2015 Jan; 141(1): 13–26.
12. Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):377-83.
13. Mattman, O'Riley et al. Diagnosis and management of patients with mitochondrial disease. *BC Medical Journal*. 2011Jul; 53(4): 177-182.

14. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*. 2006 Feb; 91(6): 896–899.
15. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Campos-Gonzalez Y, Arenas-Barbero J, Pintos-Martinez E, Eiris-Punal J. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatr Neurol*. 2006 Aug; 3 (1): 204 –211.
16. Greaves LC, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *IUBMB Life*. 2006 Mar;58(3):143-51.
17. Munnich A, Rotig A, Chretien D, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherit Metab Dis*. Jan 1996; 19(4):521-7.
18. Barragán-Campos HM, Vallée JN, Lô D, Barrera-Ramírez CF, Argote-Greene M, Sánchez-Guerrero J, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol*. 2005 May; 62(5):737-42.
19. Muñoz A, Mateos F, Simon R, Garcia-Silva MT, Cabello S, Arenas J et al. Mitochondrial diseases in children: neuroradiological and clinical features in 17 patients. *Neuroradiology*. 1999;41: 920 –928
20. Ridaura Sanz, Cecilia. Biopsia Muscular. *Act Pediatr Mex Dic* 2008; 29 (6): 347-54.
21. Kriaucionis S, Paterson A, Curtis J, Guy J, Macleod N, Bird A. Gene expression analysis exposes mitochondrial abnormalities in a mouse model of Rett syndrome. *Mol Cell Biol*. Oct 2006;26: 5033–5042
22. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thor- Burn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*. Jan 2002; 59:1406–1411.
23. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. Edición On Line, consultada el 20 de junio 2017. Disponible en: <http://dle.rae.es/> Consutado el 20 de junio de 2017.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado.

	<p style="text-align: center;">INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p style="text-align: center;">CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)</p> <p style="text-align: center;">CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>						
Nombre del estudio:	Manifestaciones clínicas y bioquímicas en deficiencia de complejo I de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.						
Lugar y fecha:	Azcapotzalco, Ciudad de México. Agosto de 2017.						
Número de registro:	En trámite.						
Justificación y objetivo del estudio:	Conocer cuáles es la frecuencia de los síntomas de los pacientes con diagnóstico de deficiencia asilada de complejo I de la cadena respiratoria.						
Procedimientos:	No se realizará ningún procedimiento, únicamente consultaremos su expediente clínico en búsqueda de las manifestaciones de la enfermedad de su paciente.						
Posibles riesgos y molestias:	No habrá riesgos que correr, ya que se obtendrán del expediente clínico, guardando todo el tiempo la confidencialidad de sus datos como nombre, edad y número de afiliación.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La información obtenida será de utilidad para el servicio de medicina interna pediátrica.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si se identificaran datos de alguna otra condición asociada, se le hará conocer y se dará seguimiento a la misma. La información obtenida será de utilidad para el servicio de medicina interna pediátrica.						
Participación o retiro:	Usted es libre de retirarse del estudio en el momento en el que usted decida. La atención médica será la misma par usted y su familia.						
Privacidad y confidencialidad:	Sus datos personales serán protegidos en todo momento; no serán dados a conocer sus nombres y números de seguridad social.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Conocer mejor las características de la enfermedad y ayudar a diagnosticarla precozmente.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	<u>Dra. María Eugenia Vega Ramírez</u>						
Colaboradores:	<u>Dr. Carlos Omar Zúñiga Reyes</u>						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							
_____ Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento						
Testigo 1	Testigo 2						
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma						
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.							
Clave: 2810-009-013							

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos.

Iniciales del paciente:		
Genero:	Edad:	Fecha de Nacimiento:
Consanguinidad:		
Antecedentes heredofamiliares:		
Peso al nacimiento:	APGAR:	Desarrollo Psicomotor:
Fecha de Diagnóstico:	Estudio Confirmatorio:	Edad de Inicio de Síntomas:
Crisis Convulsivas: (Presente) (Ausente)	Desnutrición: (Presente) (Ausente)	Deshidratación: (Presente) (Ausente)
Talla Baja: (Presente) (Ausente)	Vómitos cíclicos: (Presente) (Ausente)	Rechazo a la vía oral: (Presente) (Ausente)
Hipotonía: (Presente) (Ausente)	Evento vascular cerebral: (Presente) (Ausente)	Intolerancia al ejercicio: (Presente) (Ausente)
Cefalea: (Presente) (Ausente)	Hipoacusia: (Presente) (Ausente)	Acusia: (Presente) (Ausente)
Apnea: (Presente) (Ausente)	Pseudoobstrucción intestinal: (Presente) (Ausente)	Retraso psicomotor: (Presente) (Ausente)
Regresión Neurológica: (Presente) (Ausente)	Dificultad Respiratoria: (Presente) (Ausente)	Acidosis Metabólica: (Presente) (Ausente)
Acidosis láctica: (Presente) (Ausente)	Herperlactatemia: (Presente) (Ausente)	Aumento de la CK: (Presente) (Ausente)
Incremento del piruvato: (Presente) (Ausente)	Biopsia muscular:	Estudio molecular:
Evolución clínica:		
Manejo:		

Abreviaturas utilizadas:

CI: complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.
Oxophos: Fosforilación oxidativa
ATP: Adenosin trifosfato
ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial.
ADNn: ácido desoxirribonucleico nuclear.
ARNt: ácido ribonucleico de transcripción.
ARNr: ácido ribonucleico ribosómico.
CMR: cadena respiratoria mitocondrial.
LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber.
MILS: Síndrome de Leigh de herencia materna.
MERRF: Síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas.
MELAS: Síndrome de encefalomiopatía con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebrovasculares.
CoQ10: Coenzima Q 10.
RMN: Resonancia magnética