



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIONES MÉDICAS



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**Caracterización Clínica – Epidemiológica de los pacientes con
Hiperlactatemias tipo B3 de diciembre del 2009 a diciembre de 2019 en el
Instituto Nacional de Pediatría**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presentado por

Dr. Rodolfo Miguel Colindres Rodriguez

Tutor

Dra. Matilde Ruiz García

Médico Adscrito y Jefa del Servicio de Neurología Pediátrica

Ciudad de México, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

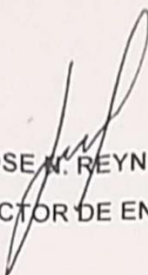
DERECHOS RESERVADOS ©

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.

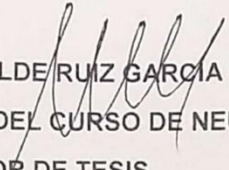
Caracterización Clínica – Epidemiológica de los pacientes con
Hiperlactatemias tipo B3 de diciembre del 2009 a diciembre de 2019 en el
Instituto Nacional de Pediatría



DR. JOSE M. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir la culminacion de mi trabajo de investigacion y mis metas.

A mi familia y novia por su apoyo incondicional durante este periodo.

A mis asesores de tesis por la guia brindada en la elaboracion de este trabajo.

A mis catedraticos por la gran formacion profesional.

A mis compañeros por su amistad y todo el apoyo brindado.

A mis pacientes ya que por ellos me he formado.

INDICE

1. Resumen	6
2. Antecedentes	
2.1. Contexto global de Hiperlactatemia	7
2.2. Hiperlactatemias en errores Innatos del Metabolismo	9
2.3. Reseña Historica	9
2.4. Definicion de EIM/Hiperlactatemias	10
2.5. Metabolismo de Lactato	11
2.6. Fisiopatología de la hiperlactatemia en EIM	12
2.7. Acidosis Lactica en el contexto de un EIM	13
2.8. Niveles de lactato	13
2.9. Diferencia entre Lactato arterial y venoso	13
2.10. Forma de Medicion de Niveles de Lactato	13
2.11. Forma de medición de Lactato	14
2.12. Importancia Clinica	15
2.13. Diferencia entre hiperlactemia y acidosis láctica	15
2.14. Causas de Hiperlactatemia	15
2.15. Clasificacion de Hiperlactatemia	16
2.16. Tipos de Hiperlactatemia	17
2.17. Hiperlactatemia tipo B3	18
2.18. Errores innatos del metabolismo incluidas en el tamiz neonatal ampliado	19
2.19. Hiperlactatemias en EIM	20
2.20. Manifestaciones Clinicas	22
2.21. Diagnostico	23
2.22. Tratamiento	23
2.23. Tipos de Errores Innatos del metabolismo cursando con hiperlactatemia	24
3. Planteamiento del problema	40
4. Justificacion	41
5. Objetivos	42
6. Metodologia	43
6.1. Caracteristicas del estudio	
6.2. Poblacion elegible	
6.3. Poblacion Objetivo	
6.4. Criterios de seleccion	
6.5. Operazonalizacion de las variables	
6.6. Muestra	
6.7. Consideraciones eticas	
6.8. Analisis estadistico	

7. Resultados	52
8. Discusión	61
9. Conclusiones	64
10. Anexos	65
11. Bibliografía	67

1. RESUMEN

Introducción: Hiperlactatemias se define como aumento de la concentración de lactato en sangre. La hiperlactatemia, en un paciente no siempre será resultado de hipoxia tisular; Woods y Cohen, basándose en el trabajo de Huckabee, clasificaron la hiperlactatemia en dos tipos A y B. Tipo A que resulta del metabolismo anaerobio por hipoxia tisular en cualquier parte del organismo, y tipo B3, que incluye causas no anaerobias, las cuales serán objetos de nuestro estudio. **Objetivos:** Describir las características clínicas - epidemiológicas, de los pacientes con hiperlactatemias tipo B3 evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de diciembre del año 2009 a diciembre del año 2019. **Metodología:** estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo, heterodémico, muestreo no probabilístico, a través de la revisión de expedientes. El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría a través de la revisión de expedientes clínicos completos. **Criterios de inclusión:** Pacientes con diferentes cuadros clínicos quienes presenten una hiperlactatemia con definición de tipo B3 durante la evaluación, indistintamente de su diagnóstico final, con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría. **Criterios de exclusión:** Pacientes con hiperlactatemia tipo B3 con expediente clínico incompleto. **Análisis estadístico:** Se llevará a cabo una revisión de los expedientes clínicos, para la recolección de datos se realizará una base de datos para lo cual se utilizará el programa Epi-Info el mismo se utilizará para el análisis estadístico. Los resultados serán presentados en tablas y gráficos. Las variables cualitativas se medirán en frecuencias absolutas y porcentajes. Para variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central.

2. ANTECEDENTES

2.1 Contexto global de Hiperlactatemia

La hiperlactatemia definido como el aumento de lactato en sangre, es una importante manifestación de múltiples enfermedades sistémicas en los pacientes pediátricos, así mismo sus niveles están muy relacionados con la gravedad y pronóstico de los pacientes, por lo que en los últimos años ha sido motivo de estudio.¹

El lactato fue descrito por primera vez en 1780 por Karl Wilhelm Scheele como un subproducto de la leche, posteriormente Trasaburo Araki demostró que aumentaba en estados de privación de oxígeno, sin embargo, fue en 1843 cuando el químico alemán Joseph Scherer demostró la presencia de lactato en la sangre humana de dos mujeres a punto de fallecer de fiebre puerperal.²

A fines de la década de 1950, Huckabee realizó una serie de importantes experimentos fisiológicos, resumiendo la relación de los niveles de lactato y piruvato en sangre con varios estados deficientes de oxígeno, incluyendo ejercicio extremo, respiración con baja tensión de oxígeno y gasto cardíaco alterado. Luego pasó a demostrar niveles elevados de pacientes en diversas etapas de shock.²

Casi dos décadas después, Woods y Cohen crearon un esquema de clasificación de las hiperlactatemias basado en el trabajo original de Huckabee, designando el tipo A como el que surge de la disminución de la perfusión o la oxigenación y tipo B derivado de enfermedades subyacentes, medicamentos / intoxicación o errores innatos del metabolismo. Este esquema continúa siendo utilizado hasta el día de hoy como un medio para clasificar y comprender los orígenes del lactato elevado.³

El lactato normalmente es un compuesto orgánico que además es un producto secundario del metabolismo energético. Se encuentra en los músculos, la sangre, entre otros órganos. La fuente primaria del lactato es la descomposición del glucógeno. Sin embargo, existen situaciones patológicas donde debido a alteraciones en el metabolismo energético donde se produce un aumento anormal de este producto.⁴

Debido a la frecuencia de este hallazgo clínico, ha sido muy estudiado sobre todo como predictor de gravedad, en pacientes críticos, sin embargo, la formas tipo B, las cuales son asociadas a enfermedades metabólicas primariamente, han sido menos estudiadas.⁵

Las hiperlactatemias tipo B3 se pueden acompañar de signos y síntomas, estudios de laboratorio sugestivos e imágenes cerebrales características para diagnóstico etiológico final, por lo cual es pertinente realizar un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría de México.

La hiperlactatemia resulta de la acumulación de lactato en los fluidos corporales y a menudo se asocia con malos resultados clínicos. La importancia de la acidosis láctica se rige por la gravedad que conlleva, los diferentes contextos clínicos en el que se presenta así como la mortalidad la cual aumenta en un factor de casi tres veces mas cuando la acidosis láctica se acompaña de estados de bajo flujo o sepsis, así como cuando el nivel de lactato es mayor, y el tiempo en que se mantiene es persistente, empeora el resultado. Aunque la hiperlactatemia a menudo se atribuye a la hipoxia tisular, puede ser resultado de otros mecanismos. El control de las condiciones de activación es el único medio efectivos de tratamiento. Sin embargo, se avanza en la comprensión de su fisiopatología y los factores que causan la disfunción celular en la condiciones en donde se presentan, que podrían conducir a nuevas terapias.¹

Las causas de hiperlactatemias son variadas, dentro las que desatacan la sepsis así como condiciones de hipoperfusión, errores innatos del metabolismo (IEM), toxicidad. Los errores innatos del metabolismo son una gran clase de trastornos genéticos caracterizados por interrupción de las funciones bioquímicas celulares, aunque estas enfermedades individualmente son raras, colectivamente representan una clase amplia y diversa de afecciones genéticas.²

La hiperlactatemia por toxicidad es una relativamente rara pero potencialmente mortal causa de esta alteración, secundaria a varias clases de medicamentos, siempre se aconseja suspender el medicamento, y algunas toxicidades están sujetas a un antídoto específico.³

La hiperlactatemia, en un paciente, no siempre será resultado de hipoxia tisular; Woods y Cohen, basándose en el trabajo de Huckabee, clasificaron la hiperlactatemia en dos tipos A y B.⁴

La hiperlactatemia tipo A es la que aparece típicamente por disminución de la oxigenación o perfusión, es decir en estados de choque en los cuales el aporte de oxígeno es insuficiente para alcanzar las demandas energéticas celulares.⁴

La hiperlactatemia tipo B es debida a causas diferentes a la hipoperfusión, partiendo en las observaciones de Warburg en 1920, quien al medir la producción de lactato y el consumo de oxígeno en células tumorales, bajo condiciones aerobias y anaerobias, encontró que estas células tenían un alto consumo de glucosa y producción de lactato, lo que lo llevó a suponer que la “glucólisis aerobia” se debía a una función mitocondrial anormal, sin embargo, hoy se conoce que hay una sobreexpresión de enzimas glucolíticas como la hexoquinasa que promueven una alta tasa de glucólisis en las células tumorales, sin embargo, hay otras causas de hiperlactatemia tipo B por lo que esta categoría se clasifica a su vez en:

1. B1 cuando se relaciona a enfermedades subyacentes.
2. B2 cuando se relaciona a efectos de drogas o toxinas.

3. B3: cuando se asocia a errores innatos del metabolismo.⁴

2.2 Hiperlactatemias en errores Innatos del Metabolismo

La descripción original de los EIM (errores innatos del metabolismo) se debe al trabajo de Sir Archibald Garrod, quien acuñó el concepto a principios del siglo XX, al integrar los patrones de herencia mendeliana con la manifestación familiar de la enfermedad metabólica. Garrod a través de la descripción de la alcaptonuria, estableció el reconocimiento clínico de la herencia recesiva y la relación bioquímica, así como signos y síntomas específicos. Desarrolló, además, el concepto de individualidad bioquímica, en el cual se establece que el metabolismo de cada persona atañe a características particulares que influyen el proceso salud enfermedad.⁵

La mayoría de los Errores Innatos del Metabolismo se heredan de manera autosómica recesiva. Si bien individualmente son raros, colectivamente son comunes con una incidencia general de más de 1: 1,000. Con el inicio del cribado universal ampliado del recién nacido (NBS, los datos actuales sobre IEM detectados por NBS son 1 en 3.234.⁶

2.3 Reseña Histórica

El lactato fue descrito por primera vez en 1780 por Karl Wilhelm Scheele como un subproducto de la leche, posteriormente Trasaburo Araki demostró que aumentaba en estados de privación de oxígeno, sin embargo, fue en 1843 cuando el químico alemán Joseph Scherer demostró la presencia de lactato en la sangre humana de dos mujeres a punto de fallecer de fiebre puerperal. Posteriormente, Carl Folwarczny en 1858 describió niveles elevados de lactato en la sangre de un paciente vivo con leucemia. Posteriormente 20 años después en 1878 Salomon observó también aumento de los niveles de lactato en pacientes con EPOC, neumonía, tumores sólidos y falla cardíaca.⁷

Transcurrió casi un siglo para que Fletcher describiera como el ácido láctico era producido por el músculo esquelético en condiciones anaeróbicas y que cuando el oxígeno se encontraba disponible nuevamente esté disminuía, siendo estas observaciones las bases para el entendimiento del significado de los niveles elevados de lactato sérico en los pacientes críticos.⁷

A fines de la década de 1950, Huckabee realizó una serie de importantes experimentos fisiológicos, resumiendo la relación de los niveles de lactato y piruvato en sangre con varios estados deficientes de oxígeno, incluyendo ejercicio extremo, respiración con baja tensión de oxígeno y gasto cardíaco alterado. Luego pasó a demostrar niveles elevados de pacientes en diversas etapas de shock.²

Casi 2 décadas después, Woods y Cohen crearon un esquema de clasificación de la acidosis láctica basado en el trabajo original de Huckabee, designando el tipo A como el que surge de la disminución de la perfusión o la oxigenación y tipo B

derivado de enfermedades subyacentes, medicamentos / intoxicación o errores innatos del metabolismo. Este esquema continúa siendo utilizado hasta el día de hoy como un medio para clasificar y comprender los orígenes del lactato elevado.⁸

Inicialmente, los programas de tamizaje neonatal comprendían únicamente la detección oportuna de la fenilcetonuria, que es una enfermedad genética autosómica recesiva que produce una grave encefalopatía que conduce a retraso mental; pero a partir de la década de los setenta del siglo pasado se empezaron a expandir hacia la detección de otros padecimientos como el hipotiroidismo congénito. En años recientes los avances científicos y tecnológicos, especialmente la incorporación de la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS / MS), posibilitaron la detección neonatal de un número cada vez mayor de enfermedades, que actualmente es cercano a cien.⁹

En México, en 1988 se emitió la primera norma técnica que estableció la obligatoriedad para realizar el tamizaje neonatal en todas las instituciones que atienden recién nacidos. En 1995 dicha norma se transformó en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido; en ambas normas sólo se enunció como obligatoria la detección del hipotiroidismo congénito, a lo que se le denominó “tamiz neonatal básico”. En México el término “tamiz neonatal ampliado” se refiere a aquel que detecta otras enfermedades adicionales al hipotiroidismo congénito, especialmente los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos orgánicos y defectos de la oxidación de los ácidos grasos. El 24 de junio de 2014 se emitió una nueva norma mexicana para la prevención y control de los defectos al nacimiento, en ella se establece como obligatorio el tamiz neonatal ampliado para la detección de errores innatos del metabolismo. En función de los avances tecnológicos, y con el nuevo marco normativo, un número importante de instituciones en México están realizando ya estudios de tamiz neonatal ampliado; sin embargo, la información en la literatura sobre dichos programas es escasa y los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de los distintos defectos al nacimiento son poco conocidos.⁹

2.4 Definición de EIM/Hiperlactatemias

Definición de Hiperlactatemia: El lactato arterial normal es de aproximadamente 0.620 mmol/L mientras que el lactato venoso es ligeramente superior, 0.997 mmol/L. En general se acepta que la concentración plasmática normal varía en un rango de 0.3-1.3 mmol/L y en general son menores a 2 mmol/L en condiciones fisiológicas. Por tanto, un valor de lactato por arriba de 2mmol/L son considerados hiperlactatemia.¹⁰

Los EIM son enfermedades monogénicas, de herencia autosómica recesiva en su mayoría. La alteración en un gen produce un defecto enzimático, que conduce a las alteraciones bioquímicas características y a un fenotipo desadaptativo.¹¹

La mayoría de los errores innatos del metabolismo se manifiesta en la edad pediátrica, desde las primeras horas de vida y hasta la adolescencia, con síntomas y signos similares a otras patologías, no reconocerlas conduce a secuelas importantes siendo las más frecuentes, desnutrición, crisis epilépticas y retraso en el neuro desarrollo.¹²

2.5 Metabolismo del lactato

El lactato es el producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis, no ingresa al ciclo de krebs como normalmente ocurre en condiciones aeróbicas, sino que en su lugar pasa a convertirse en ácido láctico a través de la enzima lactato deshidrogenasa, por estímulo del Factor Inducible por Hipoxia tipo 1 (HIF-1) que a su vez inhibe la enzima piruvato deshidrogenasa.¹

Durante la gluconeogénesis el lactato es convertido nuevamente a piruvato por la reversión de esta reacción química para después convertirse en glucosa. $\text{Piruvato} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{lactato} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$.⁸

Este es el mecanismo por el cual se produce energía en condiciones carentes de oxígeno, ya que durante este proceso se generan 2 moléculas de ATP, de modo que la formación del lactato por medio de la enzima lactato deshidrogenasa es una fuente de energía y es la única vía conocida por la que es posible la producción de lactato por ello, monitorizar el lactato es una forma de evaluar el metabolismo anaerobio.⁸

La reacción ocurre dentro del citosol como el paso final de la glucólisis en un estado fisiológico basal, la reacción favorece el lactato para formación de piruvato en una relación de aproximadamente 10: 1.6. La reducción de piruvato es la única vía conocida para la producción de lactato, lo que lo convierte en una forma única de monitoreo de procesos metabólicos anaeróbicos.⁸

El lactato se produce en el organismo a una tasa basal de 0.8 mmol/kg/h para un total de 1.344 mmol/L diarios en sujeto promedio de 70 kg y esta cantidad es proveniente de eritrocitos, hepatocitos, músculo esquelético, cerebro, intestino y piel, pudiéndose producir en muchos otros tejidos cuando son afectados por condiciones patológicas, especialmente en enfermedad severa, donde toma su mayor importancia como valor pronóstico.⁹

Su eliminación es principalmente hepática en 60% (a través de gluconeogénesis y oxidación a CO₂ y agua) y renal en 5%-30% (a través de su conversión a piruvato).¹ El porcentaje restante, es eliminado por el corazón y músculo esquelético que, por ser tejidos ricos en mitocondrias, al igual que las células tubulares proximales, eliminan lactato por el mismo mecanismo renal.⁶

La eliminación y utilización de lactato ocurre a través del ciclo de Cori donde el lactato se convierte de nuevo a piruvato y eventualmente a glucosa a través de gluconeogénesis. Se ha demostrado que en pacientes con enfermedad hepática crónica (generalmente encefalopatía de grado III o IV), el aclaramiento de lactato se ve disminuido, lo que también contribuye a niveles sanguíneos elevados.⁷

La relación lactato a piruvato normal es, aproximadamente 20:1. Los niveles de lactato pueden estar incrementados por aumento en su producción o por disminución en su eliminación⁵. Por lo tanto, los niveles plasmáticos de lactato son un reflejo de ese balance entre la producción y la eliminación. El aumento en los niveles plasmáticos de lactato por cualquiera de estas dos causas, está relacionado linealmente con la mortalidad.¹³

2.6 Fisiopatología de la hiperlactatemia en EIM

Los errores innatos alteran el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. En el cuerpo las sustancias dietéticas se dividen en glucosa (la fuente primaria de energía del organismo) y otros productos metabólicos que finalmente se excretan. Si el balance energético es positivo (energía consumida mayor que la requerida), el exceso de glucosa ingerida será almacenado en el hígado y el tejido musculoesquelético en forma de glucógeno a través de la glucogenogénesis. Los ácidos grasos son la fuente de energía preferida del corazón y una fuente de energía importante para el tejido musculoesquelético durante el esfuerzo prolongado. Asimismo, durante el ayuno la mayor parte de los requerimientos energéticos deben ser aportados por el metabolismo de las grasas. La utilización de grasas como fuente de energía exige catabolizar el tejido adiposo a ácidos grasos libres y glicerol.¹¹

El cálculo de la brecha aniónica es fundamental en el estudio de la acidosis y los EIM. El incremento en la brecha (>16) se observa en múltiples EIM; sin embargo, la acidosis con brecha aniónica normal, se limita a dos etiologías, la diarrea o la acidosis tubular renal.¹

El incremento de la brecha aniónica indica la presencia de una sustancia que separa los cationes de los aniones, es decir, se incrementa la brecha o diferencia entre ambos grupos de electrolitos. Para el caso de los EIM de presentación aguda, asociados a la acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada, se deben tener en cuenta principalmente, los valores de los cuerpos cetónicos (Acetoacetato, 3-hidroxibutarato y acetona) y el ácido láctico.¹

En los estados deficientes de glucosa, el metabolismo de los ácidos grasos estimula la acumulación del acetoacetato, el cual se reduce en la mitocondria produciendo 3-hidroxibutarato, ambas sustancias transportan energía desde el hígado hacia los tejidos periféricos.¹

La acetona se forma de la descarboxilación espontánea del acetoacetato. Los cuerpos cetónicos son una fuente alterna de energía para el SNC durante periodos prolongados de ayuno o desnutrición, su presencia indica por tanto que la β -

oxidación responde ante la ausencia de fuentes de energía derivadas de los carbohidratos; sin embargo, si persiste la cetosis, una vez sea corregida la deficiencia de carbohidratos, esta se debe usualmente a desórdenes del catabolismo de los cetonas como la deficiencia de la succinil-CoA 3-cetoácido CoA transferasa y de la acetoacetyl-CoA tiolasa.³

2.7 Acidosis Láctica en el contexto de un EIM

La acidosis metabólica es la consecuencia de un proceso fisiopatológico en el que se añade ácido o se elimina álcali de los líquidos corporales y puede suceder como resultado de la acumulación endógena de ácidos que consumen el bicarbonato (acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada) o por la pérdida de bicarbonato del tracto gastrointestinal o renal (hiperclorémica o acidosis metabólica de brecha aniónica normal).¹

2.8 Niveles de lactato

El nivel anormal de lactato generalmente se considera mayor de 2 mmol / L, un nivel mayor de 3 de 4 mmol / L está significativamente elevado y en la mayoría de los casos es un signo de hipoperfusión. En diversos estudios los niveles de lactato se estratificaron en bajo (<2.5 mmol / L), intermedio (2.5-4 mmol / L), y alto (> 4 mmol / L).¹⁴

Davies y Samuelson presentaron datos en un grupo heterogéneo de pacientes sin choque en cuidados intensivos unidad, y Weil y Afifi, estudió las relaciones Lactato / Piruvato en pacientes con choque de varias causas (séptico, neurogénico, hemorrágico y cardiogénico). Actualmente, no hay datos clínicos sobre la evolución de la relación Lactato / Piruvato y la relación del estado de gravedad, así como las cetonas arteriales más que en un subgrupo homogéneo limitado al curso temprano del choque séptico tratado con catecolamina.¹³

2.9 Diferencia entre Lactato arterial y venoso

Diversos estudios describen la correlación entre lactato arterial y venoso fue 0,94 (IC 95%, 0,91 a 0,96). Hubo una media venosa con una diferencia más o menos de lactato arterial de 0.22 mmol / L (IC 95%, 0.04-0.41), que varió de 1.3 a 1.7 mmol / L en pacientes individualmente. De los pacientes de la muestra, el 30% tenía niveles arteriales de lactato en menores a 1.6.¹⁵

En un estudio de pacientes con trauma, se tomaron medidas de lactato arterial y venoso, extraídos dentro de los 2 minutos de diferencia en 221 pacientes. Los niveles se correlacionaron con una correlación de 0.94 (IC 95%, 0.94-0.96; P 5 .0001). La diferencia entre los valores arterial y venoso no fue estadísticamente significativa.¹⁵

2.10 Forma de medición de Lactato

Bakker y colegas mostraron que la lactatemia, o la duración de los niveles elevados de lactato sérico correspondieron con mayor precisión con la gravedad y mortalidad,

mas que el órgano de fracaso y muerte, y lo hizo mejor que los niveles iniciales de lactato, derivadas de oxígeno (DO₂) y consumo de oxígeno (VO₂).

Estos hallazgos fueron corroborados por McNelis y colegas, que demostraron 100% de mortalidad en pacientes de UCI quirúrgica que tenían niveles de lactato elevado de forma persistente. A aquellos que disminuyeron su lactato (nivel de lactato <2 mmol / L) en las primeras 24 horas tuvieron una mortalidad del 3,9%.¹⁵

Los estudios iniciales de laboratorios revelan un aumento del resto de los aniones y por lo general un pH sanguíneo bajo, con disminución de los valores de bicarbonato sérico. Estos 2 últimos signos ocurren en la medida en que no haya otro trastorno de ácidos y bases que compliquen el problema, como alcalosis respiratoria, que podría normalizar el pH sanguíneo o incluso tornarlo alcalino. En ausencia de antecedentes de insuficiencia renal, cetoacidosis, ingestión de metanol, etilenglicol, paraldehído o salicilatos, cabe suponer que la acidosis láctica pura es la causa más probable de acidosis metabólica por el resto de los aniones que se observa.¹⁶

2.11 Importancia clínica

Los niveles de lactato en la práctica clínica a menudo se usan como un sustituto de la gravedad de la enfermedad y para valorar la respuesta a las intervenciones terapéuticas. El uso de lactato como herramienta de pronóstico clínico fue sugerido por primera vez en 1964 por Broder y Weil cuando observaron que un exceso de lactato de > 4 mmol / L se asoció con malos resultados en pacientes con shock indiferenciado. Desde entonces, se ha publicado mucho sobre la utilización de lactato en una variedad de pacientes poblaciones además, las causas de lactato elevado aparte de la hipoperfusión tisular han sido reconocidas y debe considerarse en el contexto clínico apropiado.¹⁵

Varios ensayos han demostrado el valor pronóstico de los niveles de lactato. Un estudio correspondiente realizado por Howell analizó pacientes con presunta sepsis pero que no calificaron como con shock séptico; pacientes con un nivel de lactato mayor a 4 mmol / L al momento del ingreso tuvieron una mortalidad de 26.5%.¹⁴

El aclaramiento de lactato se puede usar para estratificar el riesgo de los pacientes y determinar su respuesta a la terapia. Un estudio determinó que una reducción de lactato de más del 10% a las 6 horas se asoció con una mortalidad 3 veces menor y una menor necesidad de vasopresores. Se ha recomendado que los pacientes con una disminución de lactato de menos más del 50% a 1 hora requiere medidas de reanimación adicionales.¹⁴

La hiperlactatemia no se correlaciona siempre con la estabilidad hemodinámica es multifactorial y debe interpretarse de manera sistemática y minuciosa.¹⁶

A pesar de una buena relación directa entre las concentraciones plasmáticas de lactato, insuficiencia orgánica múltiple y mortalidad en shock séptico, el vínculo entre elevado lactato, hipoxia e insuficiencia orgánica múltiple no se da siempre. Levraut

y col. recientemente demostraron que un leve pero persistente hiperlactatemia (2.6 ± 0.6 mmol / L) que ocurre en pacientes hemodinámicamente estables con sepsis son causados por alteración en su aclaramiento de lactato en lugar de sobreproducción.¹⁶

La evolución temporal del lactato arterial es ampliamente usada como marcador pronóstico en pacientes con enfermedades críticas, especialmente en la fase de inestabilidad.¹⁷

2.12 Diferencia entre hiperlactemia y acidosis láctica

La frecuente convivencia de choque (es decir, hipoperfusión tisular) con alteración del metabolismo de la glucosa intracelular en pacientes con sepsis ha llevado a confusión sobre la interpretación de la hiperlactatemia.⁶

La hiperlactatemia y la acidosis láctica no son sinónimo. Un aumento de en la concentración de lactato no siempre resulta de hipoxia tisular, metabólica, mecanismo anaeróbico, además la producción de lactato puede ser global (shock) o focal (p. ej., isquemia intestinal).¹³

Un aumento no hipóxico en la concentración de lactato puede resultar de un aclaramiento deteriorado de lactato (disfunción hepática), una disfunción de piruvato deshidrogenasa que ha sido demostrada puede ocurrir durante la sepsis, un aumento de la degradación de proteínas que causa amino conversión de ácido a piruvato, y un glucólisis aeróbico acelerada. En estas circunstancias no hipóxicas, la hiperlactatemia ocurre con un lactato / piruvato normal (L / P) relación <10 , mientras que una relación $L / P > 10$ indica hipoxia tisular.¹³

2.13 Causas de Hiperlactatemia

La acidosis láctica se desencadena por acumulación de lactato en sangre como consecuencia de un aumento de su síntesis, falta de catabolismo o ambos procesos. La causa más común es una alteración en el metabolismo oxidativo.¹³

2.14 Clasificación de hiperlactatemia

La hiperlactatemia, en un paciente, no siempre será resultado de hipoxia tisular; Woods y Cohen, basándose en el trabajo de Huckabee, clasificaron la hiperlactatemia en dos tipos A y B.⁴

La hiperlactatemia tipo A es la que aparece típicamente por disminución de la oxigenación o perfusión, es decir en estados de choque en los cuales el aporte de oxígeno es insuficiente para alcanzar las demandas energéticas celulares, activándose el HIF-1, que inhibe a la enzima piruvato deshidrogenasa, ocasionando su rápida acumulación a nivel intracelular para posteriormente desviarse por la vía anaerobia hacia la formación de lactato, cuya concentración aumenta rápidamente a nivel intracelular, llevando su excreción hacia el torrente sanguíneo. Por ello la

relación entre el piruvato: lactato elevado, sirve para diferenciar la hiperlactatemia tipo A de la B.¹⁶

En un grupo de pacientes en choque cardiogénico, observados por Levy y cols, se encontró un significativo aumento en la formación de lactato por hipoperfusión con una razón lactato: piruvato de 40:1 a diferencia de los controles.¹⁶

La hiperlactatemia tipo B es debida a causas diferentes a la hipoperfusión, partiendo en las observaciones de Warburg en 1920, quien al medir la producción de lactato y el consumo de oxígeno en células tumorales, bajo condiciones aerobias y anaerobias, encontró que estas células tenían un alto consumo de glucosa y producción de lactato, lo que lo llevó a suponer que la “glucólisis aerobia” se debía a una función mitocondrial anormal, sin embargo, hoy se conoce que hay una sobreexpresión de enzimas glucolíticas como la hexoquinasa que promueven una alta tasa de glucólisis en las células tumorales, sin embargo, hay otras causas de hiperlactatemia tipo B por lo que esta categoría se clasifica a su vez en

1. B1 cuando se relaciona a enfermedades subyacentes.
2. B2 cuando se relaciona a efectos de drogas o toxinas.
3. B3: cuando se asocia a errores innatos del metabolismo.¹⁶

2.15 Tipo de Hiperlactatemia

Hiperlactatemia A: La hiperlactatemia tipo A es la que aparece típicamente por disminución de la oxigenación o perfusión, es decir en estados de choque en los cuales el aporte de oxígeno es insuficiente para alcanzar las demandas energéticas celulares, activándose el HIF-1, que inhibe a la enzima piruvato deshidrogenasa.¹⁶

Hiperlactatemia tipo B1: Causada por Diabetes mellitus. Aún no se ha aclarado plenamente la influencia de la diabetes mellitus en la producción de acidosis láctica.

8

- A. Enfermedades neoplásicas. Se ha pensado que tanto la producción excesiva de lactato como la disminución de su empleo causan hiperlactacidemia en los trastornos neoplásicos malignos. La acidosis láctica es rara y se ha observado principalmente en trastornos mieloproliferativos.⁸
- B. Insuficiencia hepática. En esta entidad es común observar hiperlactacidemia leve. Ello es compatible con el hecho de que el hígado es uno de los órganos que más lactato utiliza.⁸
- C. Epilepsia Tónico Clónicas: Son una causa común de acidosis láctica. Es importante recordar que en este trastorno la acidosis es pasajera y no requiere más tratamiento que el de las crisis en sí. La acidosis láctica

secundaria a convulsiones se inicia y resuelve muy rápido y probablemente es causada por la producción excesiva de lactato, por actividad muscular exagerada.⁸

- D. Infección generalizada: El inicio de una infección generalizada suele acompañarse de hiperpnea y alcalosis respiratoria. Algunos de estos pacientes presentan en ese momento hiperlactacidemia que puede relacionarse en parte con la producción excesiva de ácido láctico por la alcalosis.⁸
- E. Pacientes postquirúrgicos Desde que en 1939 el Dr RE Gross realizo la primera ligadura de un ductus arteriosus, la cirugía cardiaca ha demostrado su utilidad en el tratamiento de las cardiopatías congénitas.¹⁷

Hiperlactatemia Tipo B2: Esta acidosis láctica es causada por fármacos o toxinas.

- A. Biguanidas. Se ha comprobado que la metformina, un hipoglicemiante oral, causa acidosis láctica en algunos diabéticos. Aunque el fármaco se retiró del mercado de Estados Unidos de Norteamérica desde 1977, se han descrito acidosis con uso de metformina.⁸

La acidosis láctica asociada a metformina es una complicación poco frecuente, pero que siempre se debe tener presente a la hora de enfrentar a pacientes que estén cursando con acidosis láctica no asociada a causas evidentes de hipoperfusión tisular.¹⁸

- B. Ingestión de etanol depende de una disminución de la utilización de lactato por el hígado. El etanol, aumenta la relación NADH/NAD⁺ en hígado, que inhibe la gluconeogénesis hepática al reducir la actividad de la fosfoenol piruvato carboxinasa (PEPCK).⁸
- C. Metanol y etilenglicol. Estos productos tóxicos pueden causar acidosis metabólica muy grave por el metabolismo de estos compuestos y producir alteración de la función mitocondrial. Las infusiones intravenosas de etanol, como parte del tratamiento de la intoxicación por metanol y etilenglicol, contribuyen indudablemente a la hiperlactacidemia que se observa en este enfermo.⁸

2.16 Hiperlactatemia tipo B3

Este tipo de acidosis láctica se refiere a la que se produce por defectos enzimáticos congénitos que afectan al metabolismo del piruvato y del lactato que se engloban en errores innatos del metabolismo.⁸

Clasificación de los Errores Innatos del Metabolismo

Estos trastornos se pueden clasificar en tres subgrupos, que incluyen: (I) intoxicación debido a defectos en la vía metabólica intermedia que resulta en la acumulación de compuestos tóxicos proximales al bloqueo metabólico ejemplo: defecto del ciclo de la urea (UCD), trastornos de aminoácidos] ; (II) deficiencia en la producción o utilización de energía [ejemplo: trastornos mitocondriales, trastornos del metabolismo del glucógeno, trastornos de oxidación de ácidos grasos (FAO)]; y (III) moléculas complejas que involucran orgánulos (ejemplo: lisosomas, peroxisomas, Golgi y retículo endoplásmico) y cofactores ³

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo muy amplio de enfermedades (se conocen más de 500) con una prevalencia global de 1/600 recién nacidos vivos. Actualmente gracias al cribado neonatal se está viendo que la prevalencia probablemente sea mayor de EIM. Debe recordarse que sólo un número muy limitado de estas enfermedades debutan en el periodo neonatal, posiblemente menos de la mitad de todas ellas; por ello los pacientes pueden acudir a los centros de Atención Primaria con síntomas muy diversos y entre las numerosas posibles etiologías de estos síntomas hay que tener en cuenta la posibilidad de un EIM.¹⁹

Los errores innatos del metabolismo (IEM) son una gran clase de trastornos genéticos caracterizados por interrupción de las funciones bioquímicas celulares. Aunque los IEM individuales son raros, colectivamente representan una clase amplia y diversa de afecciones genéticas, con nuevos trastornos, enfermedades y mecanismos que se describen regularmente. Avances en la comprensión de lo molecular y etiologías bioquímicas de muchos IEM a través de modalidades como la secuenciación del exoma completo y los estudios metabólicos ha llevado a un progreso significativo en la detección y el tratamiento en los últimos años.²⁰

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son considerados dentro del grupo de las enfermedades raras por su baja incidencia y por su forma de presentación. En ocasiones pueden manifestarse en el periodo neonatal. Dichas enfermedades son consecuencia de mutaciones del ADN que producen proteínas anómalas en las cuales la estructura proteica y por lo tanto la función están alteradas. Las formas de presentación son muy variadas y van desde manifestaciones inespecíficas hasta síntomas cardíacos, hepáticos, digestivos, renales y hematológicos.²⁰

2.17 Errores innatos del metabolismo incluídas en el tamiz neonatal ampliado en México

Aminoacidopatías: Fenilcetonuria, enfermedad de jarabe de arce (maple), homocistinuria, citrulinemia, argininemia y tirosinemia

Acidemias orgánicas: Acidemia isovalérica, aciduria glutárica tipo I, aciduria 3 hidroxi-3metilglutárica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, deficiencia de

beta-cetotiolasa, deficiencia de 3 metilcrotonil- CoA carboxilasa, deficiencia múltiple de carboxilasas

Defectos de la oxidación de ácidos grasos: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA, deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de proteína trifuncional, trastornos de recaptura de carnitina

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos: Galactosemia.⁹

2.18 Hiperlactatemias en enfermedades metabólicas específicas

Este conjunto de manifestaciones, cuando se circunscribe a la urgencia metabólica del neonato, pueden agruparse inicialmente en tres grandes grupos, a partir de las cuales se puede dirigir el trabajo diagnóstico. Estos grupos son la acidosis metabólica, la hiperamonemia y la hipoglicemia, las cuales se relacionan con la presentación de encefalopatía aguda de origen metabólico.³

La valoración de lactato sanguíneo constituye una excelente herramienta para orientar el ejercicio diagnóstico, fundamentalmente si se trata de indagar la causa de una acidosis metabólica no justificada según el monitoreo de gases arteriales.

Ahora la presencia de un Anión Gap elevado, en ausencia de una causa obvia de acidosis, insuficiencia renal, cetosis hiperglucémica o sepsis, llevará al clínico a solicitar una valoración de ácido láctico, más aún, si la evidencia clínica sugiere un trastorno hereditario del metabolismo.²¹

Los errores innatos del metabolismo energético son aquellos en los que los síntomas se deben a la deficiente producción o utilización de la energía, bien sea por déficit enzimático o de otra naturaleza. Algunos EIM energéticos se manifiestan por una acidosis láctica, es decir una acidosis metabólica en la que el principal componente aniónico es el lactato. En ausencia de procesos patológicos (infecciones, ejercicios, entre otros) el aumento sanguíneo del lactato con o sin acidosis es lo que se conoce como hiperlactacidemia.²¹

La acidosis metabólica, acidosis láctica y errores innatos del metabolismo son una combinación de caracteres muy relacionados que requieren un ejercicio clínico minucioso, donde inicialmente se deben descartar situaciones más comunes que afecten la producción o depuración del metabolito, pero que no debe tomarse a la ligera, dado que, en forma primaria o secundaria, este componente es un hallazgo constante en diversos trastornos metabólicos. Un marcado incremento de ácido láctico a nivel sanguíneo, es entonces una señal de alerta que orienta a enfermedad metabólica, sea que la ruta implicada esté directa o indirectamente relacionada con él. En forma general se han documentado desórdenes que, en forma específica, que manifiestan una acidosis láctica episódica o persistente, entre las que se cuentan los defectos en la síntesis de glucógeno, alteraciones en la gluconeogénesis, trastornos en el metabolismo del piruvato, acidemias orgánicas y defectos en la cadena respiratoria, entre otros. Sin embargo, el ejercicio de establecer un diagnóstico diferencial en esta condición, puede ofrecer escenarios

clínicos muy complejos, dada la gran heterogeneidad clínica de la enfermedad metabólica, aunado a una situación particular y es que, con frecuencia, se requiere un factor desencadenante que ocasione lactoacidosis. De ahí que sea más recomendable, realizar las valoraciones en epicrisis o recurrir a pruebas funcionales, tales como la sobrecarga oral o intravenosa de glucosa, la prueba bajo isquemia muscular o prueba bajo ayuno.²²

Otras condiciones que pueden cursar con ácidos lácticos, son condiciones que resultan en deficiencia en la fosforilación oxidativa, como síndrome de Kearns-Sayre, Síndrome de Pearson; MERRF y encefalomiopatía mitocondrial (MELAS).²²

El manejo de estos pacientes suele ser de apoyo. La deficiencia de 1,6-difosfatasa produce hipoglucemia y acidemia láctica potencialmente mortales solo cuando ocurre el ayuno ya que la gluconeogénesis está alterada. Esto es más pronunciado en la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I, también conocida como enfermedad de von Gierke. Una deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, da como resultado una glucogenólisis comprometida y gluconeogénesis alterada. La deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa puede deberse a varias mutaciones con una gradación de acuerdo al fenotipo. El deterioro puede variar desde acidosis láctica infantil fatal hasta ataxia como el impedimento primario. La deficiencia de piruvato carboxilasa también tiene diferentes expresiones fenotípicas según el grado de deterioro, también se caracteriza por hipoglucemia, acidosis láctica y cetosis. La aciduria metilmalónica es causada por una deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa o por defectos en el transporte, la absorción o la síntesis de 50-desoxiadenosilcobalamina. La presentación clínica varía, pero puede incluir acidosis láctica, hipoglucemia, cetosis e hiperamonemia. La diálisis se ha utilizado para eliminar la acidemia durante crisis metabólicas, pero ha habido poco éxito en reducir el daño del órgano final, que resulta de la acumulación de los ácidos orgánicos tóxicos.¹⁵

2.19 Presentación clínica de los EIM

La presencia de un lactato elevado es el marcador diagnóstico más valioso para la detección de alteraciones en el metabolismo mitocondrial energético. No obstante, su concentración en sangre puede aumentar en muchas situaciones, bien secundariamente (infecciones severas, sepsis, estado catabólico avanzado, hipoxia tisular, deshidratación, intoxicación) bien de forma primaria (aciduria orgánica, defectos de la cadena respiratoria y en el ciclo de Krebs, defectos de la gluconeogénesis, enfermedades por depósito de glucógeno, deficiencia de la piruvato deshidrogenasa, defectos de la oxidación de ácidos grasos).¹⁷

Las características clínicas de los EIM de presentación aguda son secundarias al efecto de toxicidad por acumulación del sustrato, déficit energético por disminución del producto o por compromiso funcional de moléculas complejas. Sin embargo, muchas de ellas pueden ser inespecíficas clínicamente durante la edad neonatal,

de tal modo que la historia del embarazo y los antecedentes familiares como abortos espontáneos, muerte súbita en un hermano, inmunodeficiencias, fallas en el crecimiento, malformaciones o consanguinidad de los padres, son factores de alarma que hacen sospechar un EIM. ³

Presentación Clínica de acuerdo a la edad.

Se puede dividir la presentación clínica de los errores innatos del metabolismo en 4 grandes grupos. ⁸

Síntomas agudos en el período neonatal

El recién nacido tiene un repertorio limitado de respuestas frente a enfermedades graves y los síntomas inespecíficos iniciales incluyen rechazo de la alimentación, vómitos explosivos, progresivo compromiso de conciencia, que comienza con letargia y somnolencia y termina en coma profundo, crisis epilépticas, compromiso hemodinámico y muerte. Los niños con defectos del ciclo de la urea, en el desarrollo inicial de un coma hiperamonémico, presentan hiperventilación debida al edema cerebral y conduce a una alcalosis respiratoria, pues no se acumulan metabolitos que disminuyen el pH. ⁸

Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío

Aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedades metabólicas tienen una presentación más tardía. El período libre de síntomas suele ser de 6 meses, al suspender la lactancia materna; después del primer año o extenderse hasta etapas posteriores, incluyendo adolescentes o adultos jóvenes. Durante el período entre las crisis el paciente parece normal. El inicio agudo se desencadena por una enfermedad infecciosa, fiebre, constipación o ingestas excesivas de proteínas. El catabolismo proteico también podría precipitar una descompensación. Las enfermedades son las mismas de presentación neonatal aguda, debiendo agregar aquí los defectos de oxidación de ácidos grasos. ⁸

Síntomas crónicos y progresivos

Las enfermedades metabólicas que tienen aparición tardía muchas veces presentan síntomas previos a esta crisis, que pueden pasar inadvertidos. Los síntomas son digestivos, neurológicos y musculares. Los defectos de la mucosa intestinal pueden ser indistinguibles de acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, enfermedades mitocondriales o la intolerancia a la proteína lisinúrica. ⁸

Los síntomas neurológicos incluyen retardo del desarrollo psicomotor, crisis epilépticas y alteraciones neurológicas centrales o periféricas. La más frecuente en este grupo es la fenilcetonuria. Se deben descartar también las acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea, especialmente citrulinemia, acidosis láctica como defecto de piruvato deshidrogenasa o enfermedades del ciclo de Krebs, enfermedades de la neoglucogénesis como déficit de fructosa difosfatasa o déficit de glucosa-6-fosfatasa. ⁸

La hepatomegalia también es un signo importante para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades. Síntomas musculares como hipotonía, debilidad muscular o

disminución de la masa muscular son frecuentes en las acidurias orgánicas, defectos del ciclo de la urea y en las enfermedades de la cadena respiratoria.⁸

Síntomas específicos y permanentes característicos de un error innato del metabolismo

Cardiomiopatía se puede encontrar en defectos de oxidación de ácidos grasos, enfermedad de Pompe y en las acidurias orgánicas.

En la tirosinemia ocurre hiperqueratosis. La tricornexis nodosa se puede encontrar en la aciduria argininosuccínica, argininemia, intolerancia a la proteína lisínica y en la enfermedad de Menkes.

Las enfermedades de depósito lisosomal pueden presentar visceromegalia en los primeros meses y años de vida, como gangliosidosis GM1, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick y enfermedad de Wolman. Los niños con mucopolisacaridosis rara vez presentan visceromegalia en los primeros meses de vida.⁸

2.20 Las manifestaciones neurológicas de los errores innatos del metabolismo

Pueden ser muy variadas y es usual que la sospecha de EIM se retrase hasta descartar otras etiologías. El déficit sensorial, usualmente no se detecta de manera temprana en la UCIN, pero podría acompañar el cuadro tóxico, en un menor de un mes que reingresa a la unidad, sin embargo, es importante recalcar que las manifestaciones oculares como la catarata congénita, la mancha rojo cereza e incluso la retinitis pigmentosa, son aspectos que se deben investigar durante el examen físico completo del neonato, especialmente si hay sospecha de EIM.³

La letargia del paciente puede acompañarse de otros signos de disfunción de SNC como crisis epilépticas, alteraciones del tono muscular, edema cerebral y hemorragias intracraneales. También se debe tener en cuenta que en relación al cuadro encefalopático, se presentan alteraciones del ritmo respiratorio, que incluso pueden ser el motivo de consulta, como son la apnea y la dificultad respiratoria.³

Los eventos cerebrovasculares recurrentes o episodios similares a los eventos cerebrovasculares a una edad temprana se pueden ver en la homocistinuria, trastornos mitocondriales como MELAS y UCD. Los EIM que comúnmente causan discapacidad intelectual son fenilcetonuria, homocistinuria o síndrome de Smith Lemli Opitz.⁶

Los síntomas extra piramidales, por ejemplo, pueden ocurrir en el síndrome de Lesch-Nyhan o el síndrome de Pelizaeus Merzbacher, Opisthotonus puede verse en la enfermedad de Krabbe o Gaucher.⁶

Otro hallazgo concomitante que sugiere diagnósticos específicos es la paraplejía progresiva o la espasticidad, que se observa clásicamente en la leucodistrofia metacromática. Algunos pacientes con un EIM subyacente pueden haber sido diagnosticados falsamente con parálisis cerebral. La neurodegeneración progresiva

con ataxia se puede ver en la ataxia-teleangiectasia. Durante el período neonatal, las crisis epilépticas son una manifestación común de IEM a cualquier edad, como se ve en la enfermedad de Niemann-Pick o Gaucher.⁶

Los bebés y niños que presentan crisis epilépticas entran en la categoría de defectos en la glicina, el metabolismo de la serina y los trastornos de cofactores. Las crisis epilépticas intratables también pueden ser manifestaciones de trastornos del metabolismo vitamínico, también conocidos como piridoxina (vitamina B6) y biotina (vitamina B7).⁶

Se observan hipotonía severa hiperlactatemias congénitas en trastornos mitocondriales, UCD, hiperglucemia no cetótica, deficiencia de sulfito oxidasa y trastornos peroxisomales. Estas llamadas miopatías metabólicas incluyen la mayoría de los trastornos de la FAO y los defectos de la lanzadera de carnitina.³ La manifestación clínica se extiende a sistemas gastro intestinales, pulmonares, endocrinológicos, cutáneos y aspectos hematológicos, de donde cabe destacar las anomalías en el control glicémico y las citopenias, las cuales son claves en el diagnóstico de EIM, en conjunto con la determinación del balance ácido básico, el estado de los electrolitos y determinación de la respuesta del paciente a su estado catabólico.³

2.21 Diagnostico

El diagnóstico de acidosis láctica en situación basal a veces es difícil, debido a que es una magnitud que se debe medir en el momento metabólico adecuado, por lo que es de gran utilidad recurrir a las pruebas funcionales como son la sobrecarga oral o intravenosa de glucosa, la prueba de ejercicio o la prueba de ayuno.¹⁷

El diagnóstico bioquímico se basa en la identificación de anormalmente altos niveles de un sustrato y sus subproductos de sustrato aguas arriba de una anomalía enzimática o niveles anormalmente bajos del producto de esa enzima o sus metabolitos posteriores. Esto a menudo se realiza mediante espectrometría de masas. Las pruebas que pueden identificar tales sustratos y productos bioquímicos incluyen análisis de aminoácidos en plasma, análisis de ácidos orgánicos en orina, análisis de perfil de acilcarnitina, carnitina análisis, análisis de acilglicina y pruebas de analitos específicos.²³

2.22 TRATAMIENTO

El tratamiento básico consiste en eliminar la posible causa que produce la hiperlactacidemia.

- Tratamiento del soporte:
- Intubación y ventilación en el *distress* respiratorio.
- Rehidratación e hidratación.
- Tratamiento de la hipotermia.

- Tratamiento de las crisis epilépticas.
- Corregir la hipoglicemia.
- Corrección de la acidosis:
Rehidratación.
Bolos o infusión de bicarbonato: Indicados en la acidosis severa ($\text{pH} < 7,1$; $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mmol/L}$).
Cálculo del HCO_3^- en déficit: $[\text{HCO}_3^- \text{ normal} - \text{HCO}_3^- \text{ actual}] \times \text{peso (kg)} \times 0,6$
Poner la mitad del HCO_3^- calculado en 6 horas y después reevaluar, de ser necesario, poner el resto.
Exanguinotransfusión y diálisis.¹⁸

El tratamiento de la acidosis láctica de tipo B está dirigido a la corrección de la causa específica que condiciona la acidosis. En el caso de la hiperlactatemia secundaria a uso de metformina las medidas terapéuticas consistieron en la suspensión de la metformina y su eliminación con el tratamiento hemodialítico. Sin embargo, la hiperlactatemia persistente a pesar del tratamiento dialítico y la corrección del estado de choque nos obliga descartar otras causas de acidosis láctica; Asimismo, los infartos hepáticos múltiples constituyen una manifestación clínica rara de la trombosis de la arteria hepática debido al doble sistema de irrigación del hígado así como errores innatos del metabolismo.²⁴

2.23 Tipos de Errores Innatos del metabolismo cursando con hiperlactatemia.

Además de las alteraciones de los cuerpos cetónicos, el lactato en plasma está elevado en diversos EIM, que incluyen desde trastornos de la cadena respiratoria (enfermedades mitocondriales) hasta algunas acidemias orgánicas en donde se presenta interferencia con el metabolismo de la coenzima A.³

Entre las acidemias orgánicas con brecha aniónica aumentada, se destacan las acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica, las cuales se relacionan con estado de hiperglicemia, ácido láctico normal o elevado e hiperamonemia lo que demuestra cómo deben correlacionarse los diversos estados de las vías metabólicas para orientar el diagnóstico.³

El lactato elevado es una señal de hipoxia y compromiso del metabolismo energético y puede ser una causa de acidosis metabólica. La interpretación del lactato elevado debe ser cautelosa, dado que diversas maniobras, asociadas al manejo del neonato en estado agudo o complicaciones del estado encefalopático, pueden ser causa secundaria de su elevación, como por ejemplo el uso del torniquete para toma de muestra de sangre, ventilación asistida, actividad muscular (epilepsia).³

El monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa en sangre, lactato, calcio y amoníaco es imprescindible para saber cuándo implementar la corrección del desequilibrio electrolítico y ácido-base. Estos trastornos incluyen: fructosemia, galactosemia, tirosinemia tipo 1, hemocromatosis neonatal, trastornos de la cadena respiratoria y deficiencia de transaldolasa. Estas anormalidades a menudo se asocian con melituria, hiperamonemia, hiperlactatemia, hipoglucemia,

hipertirosinemia e hipermetioninemia secundaria a enfermedad hepatocelular avanzada.⁵

Errores Innatos que cursan con hiperlactatemias

Los defectos de oxidación de ácidos grasos

También presentan hipoglicemia sin cuerpos cetónicos. Por lo tanto, esta hipoglicemia es hipo o no cetósica. La hipoglicemia puede ir acompañada de otras alteraciones bioquímicas como hiperamonemia, acidosis metabólica o aumento de las transaminasas simulando un síndrome de Reye.⁵

Homocistinuria

En algunos pacientes con homocistinuria erróneamente se diagnostica primero un accidente vascular encefálico o un tumor cerebral.⁵

Aciduria glutárica

La aciduria glutárica tipo I presenta episodios de encefalopatía con gran descompensación metabólica y signos extrapiramidales en relación a infecciones virales o gastrointestinales y en un niño que presenta macrocefalia.²

Tipo II (GAI) o acil-CoA múltiple deficiencia de deshidrogenasa (MADD) es un trastorno raro de herencia autosómica recesiva metabolismos de ácidos grasos y aminoácidos. Resulta de la deficiencia en cualquiera de las tres moléculas: el alfa y subunidades beta de flavoproteína de transferencia de electrones (ETFA y ETFB) y flavoproteína de transferencia de electrones deshidrogenasa (ETFDH). En GAI, orina orgánica.

El análisis ácido demuestra una mayor excreción de ácido láctico, etilmalónico, butírico, isobutírico e isovalérico mientras que es el único ácido orgánico cuya concentración aumenta en GAI es el ácido glutárico.²⁴

La presentación clínica es heterogénea y puede ser agrupados en tres formas: la forma de inicio neonatal con y sin anomalías congénitas (tipo 1 y 2, respectivamente), y la forma de inicio tardío tipo 3. Gravedad del cuadro clínico no está relacionado con el gen afectado (ETFA, ETFB o ETFDH), más bien depende de la naturaleza y la ubicación de la mutación. El inicio neonatal las formas son generalmente fatales en el período perinatal y se presentan con descompensación metabólica aguda caracterizada por acidosis metabólica severa, hipoglucemia no cetótica, hipotonía, afectación multisistémica con o sin anomalías congénitas que incluyen dismorfismo facial, displasia renal quística y malformaciones cerebrales e incluso coma.²⁵

En AG II, niveles de CK por lo general están levemente o moderadamente elevados o incluso puede ser normal. Además, en GAI, la debilidad muscular y el nivel de CK pueden fluctuar y empeorar durante infecciones y estrés catabólico.¹⁵

Por lo tanto, capilaroscópico El examen puede ser útil para el diagnóstico diferencial de PM y miopatías no inflamatorias, una de que es GAI.²⁵

El perfil ácido orgánico urinario se utiliza para el diagnóstico de GAI y muestra aumento de ácido glutárico, adípico, subérico, excreción de ácido malónico y ácido etilmalónico. En algunos casos, el perfil de ácido orgánico urinario consistente con GAI puede ser evidente solo durante períodos de condiciones catabólicas. Las muestras de sangre analizadas con espectrometría de masas en tándem para las acilcarnitinas muestran mayores concentraciones de acilcarnitinas de cadena corta, media y larga en pacientes con MADD.²⁵

GAI es uno de los cuatro lípidos genéticamente diagnosticables miopatías de almacenamiento. Otros tres son primarias deficiencias de carnitina, enfermedad de almacenamiento de lípidos, neutros con ictiosis y enfermedad de almacenamiento de lípidos neutros con miopatía.²⁵

Trastorno de la Glicosilación

Estos pacientes tienen muy diferentes fenotipos, pero todos tienen defectos hereditarios en la glicosilación en el proceso de agregar cadenas de azúcares complejas a proteínas y lípidos. Cerca de 70 trastornos genéticos de glicosilación se han descubierto, principalmente dentro de los últimos 15 años, y el catálogo continúa creciendo. Una prueba bioquímica simple puede confirmar en general el diagnóstico en la mayoría de los casos, aunque algunos trastornos requieren procedimientos más invasivos, y todos requieren confirmación genética. Se añaden cadenas de azúcar (glicanos) a los mamíferos proteínas y lípidos a través de ocho distintas vías, cada camino requiere unos diferentes enzimas o complejos de para iniciar la glicosilación.²⁶

Las glucogenosis

Cursan con hipoglicemia debida al bloqueo en la liberación de glucosa desde glucógeno y es mayor en el ayuno. Los síntomas y signos son hipoglicemia, hepatomegalia y acidosis láctica. La hipoglicemia puede ser muy importante en galactosemia y en intolerancia hereditaria a la fructosa, aunque los síntomas sólo aparecen después de ingerir estos azúcares.⁵

Deficiencia de PDH

La deficiencia de PDH se presenta con una gran heterogeneidad tanto clínica como bioquímica; están reconocidas las expresiones clínicas siguientes:

- Encefalopatía subaguda necrotizante (síndrome de Leigh).
- Variante aguda neonatal con acidosis láctica grave, que es la más frecuente.
- Forma atáxica aguda intermitente.
- Forma neurodegenerativa crónica con espasticidad y crisis epilépticas
- Variante con malformaciones cerebrales y rasgos dismórficos eventuales.²⁸

Aunque su incidencia es similar en ambos sexos, sus manifestaciones son diferentes. Los pacientes varones con mutaciones en la subunidad *E1 α* son homocigotos que expresan la deficiencia en todas las células.

Si la mutación es grave, puede resultar en un feto inviable o un neonato con grave hiperlactacidemia, que suele ser fatal. Los niños con deficiencias menos graves sobreviven al período neonatal y presentan formas clínicas menos graves, consistentes en síndromes de Leigh o hiperlactacidemias moderadas con retraso

mental y ataxia. En contraste, los pacientes del sexo femenino son heterocigotos, en los que el alelo normal se expresará de forma variable en distintas células según el patrón de inactivación del cromosoma X.²⁸

En el aspecto diagnóstico, el conocimiento de esta diferente expresividad celular de la deficiencia de PDH tiene una gran relevancia; así en los casos clínica y bioquímicamente sugestivos de deficiencia de PDH en los que la actividad enzimática del complejo medida en tejidos periféricos (cultivo de fibroblastos y/o músculo estriado) haya sido normal, como ocurrió en nuestra paciente, es obligado el estudio genético oportuno para descartar la existencia de mutaciones en el *locus* de la fracción *E1α*. Hasta la actualidad se han descrito más de 80 mutaciones distintas en el gen PDH *E1α*.²⁸

La deficiencia de PDH constituye, como se ha explicado, un síndrome de gran heterogeneidad clínica y bioquímica.²⁸

La mayoría de los pacientes afectados presenta una acidosis neonatal de curso fulminante y evolución hacia una muerte precoz. En otros casos, la progresión es más lenta y se acompaña de un cuadro neurodegenerativo que ocasionalmente conforma un síndrome de Leigh. Una tercera forma de manifestación la constituye aquella que cursa con ataxia episódica y cuyo correlato genético molecular se ha establecido. Existen otros casos en que se manifiesta como un retraso psicomotor atípico, con lactato y piruvato incrementados en sangre.²⁹

El incremento del lactato y el piruvato en la sangre y el LCR, junto con los hallazgos observados en el estudio de aminoácidos (plasma y orina) y de ácidos orgánicos en la orina, orientó hacia un proceso metabólico de base, y su asociación a los hechos clínicos y de neuro imagen descritos sugirió como posibilidad diagnóstica un déficit de PDH. La actividad de este complejo enzimático puede medirse en fibroblastos, músculo estriado, linfoblastos y linfocitos.²⁸

No existe una terapéutica claramente efectiva que altere el curso evolutivo del proceso, si bien en casos puntuales se han señalado cierta mejoría clínica y reducción de la lactacidemia con la utilización de una dieta cetogénica, que constituye una vía alternativa al aportar acetil-CoA al cerebro.²⁸

Las acidurias orgánicas

También presentan algunas veces episodios de deshidratación inexplicada o alteraciones hematológicas con anemia, trombopenia e infecciones intercurrentes.²

Acidemia Metil Malónica/ Propionica.

La acidemia metilmalónica y propiónica (MMA / PA) son trastornos autosómicos recesivos del catabolismo del propionato causado por defectos en las enzimas metilmalonil-CoA Mutasa (MUT) o propionil-CoA carboxilasa (PCC).²⁶

Caracterizada por acumulación de metabolitos de cadena ramificada, catabolismo de aminoácidos como ácido 3-hidroxiisovalérico, ácido metilcitrónico y / o ácido metilmalónico en plasma, orina y otros fluidos corporales.²⁶

Estas reacciones representan pasos cruciales en catabolismo de propionato, canalizando metabolitos de la descomposición de los aminoácidos valina, isoleucina, metionina y treonina, ácidos grasos de cadena impar y el lado cadena de colesterol en el ciclo del ácido tricarboxílico.²⁶

Pueden presentarse casos de aparición tardía de MMA y PA a cualquier edad, es decir, en la infancia, o incluso más tarde con un cuadro clínico más heterogéneo. Resultado mental tiende a empeorar en la PA y las complicaciones tardías incluyen enfermedad renal crónica casi exclusivamente en MMA y cardiomiopatía principalmente en PA.²⁷

El resultado general permanece pobre a pesar de la existencia de una terapia aparentemente efectivo con una dieta baja en proteínas y carnitina, excepto formas de MMA sensibles a la vitamina B12 (principalmente tipo cblA MMA), que tienen un mejor resultado si se diagnostica a tiempo y se trata adecuadamente.²⁶

La enfermedad de la orina de jarabe de arce

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizado por la interrupción de la actividad normal del α -cetoácido de cadena ramificada complejo de deshidrogenasa (BCKAD), el segundo paso en la vía catabólica para aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) que incluyen leucina, isoleucina y valina.³⁰

Variantes patógenas homocigotas o heterocigotas compuestas en BCKDHA (MIM # 608348), BCKDHB (MIM # 248611), DBT (MIM # 248610) o DLD (MIM # 238331), que forman las subunidades catalíticas de BCKAD, pueden dar lugar a la enfermedad de la orina de jarabe de arce que se caracteriza por retraso neurológico y del desarrollo, encefalopatía, problemas de alimentación y un olor a jarabe de arce a la orina. Los pacientes con este trastorno tienen elevaciones de la rama cetoácida. Es susceptible de tratamiento mediante restricción dietética de BCAA, y con tratamiento temprano.³⁰

Fisiopatología de La enfermedad de la orina de jarabe de arce es un trastorno metabólico causado por la disminución de la función del complejo enzimático BCKAD. Las variantes en los componentes catalíticos de BCKAD disminuyen su actividad, lo que aumenta los niveles de BCAA y causa toxicidad dentro del músculo esquelético y el tejido cerebral, catabolismo BCAA es esencial para las funciones fisiológicas normales. El primer paso implica la conversión de leucina, isoleucina y valina en sus α -cetoácidos relevantes por aminotransferasa de cadena ramificada dentro de las mitocondrias. Durante el segundo paso en el catabolismo de BCAA, el BCKAD complejo inicia la descarboxilación oxidativa de α -cetoácidos. Este proceso da como resultado la conversión de α -cetoácidos en acetoacetato, acetil-CoA y succinil-CoA. El complejo BCKAD está compuesto por varios componentes, incluidos las subunidades E1 α y E1 β , E2 y E3.³⁰

Presentación clínica

Hay cinco fenotipos clínicos distintos sin buena correlación genotipo-fenotipo. Sin embargo, los formularios se pueden clasificar según la edad de inicio, la gravedad de síntomas, respuesta a la suplementación con tiamina y bioquímica hallazgos. MSUD clásica y deficiente en E3 típicamente presente en el período neonatal, mientras que el intermedio, pueden presentarse formas intermitentes y sensibles a la tiamina en cualquier momento de la vida, con descompensaciones que ocurren durante períodos de enfermedad o estrés. La presentación clínica depende de la actividad residual de BCKAD, aunque la clasificación fenotípica se basa en la tolerancia a la leucina y respuesta metabólica a la enfermedad. Las personas con la forma neonatal clásica tienen <2% de Actividad enzimática BCKAD y presente con jarabe de arce olor en el cerumen poco después del nacimiento y en la orina durante la primera semana de la vida.³⁰

Si no se trata, el recién nacido puede desarrollar irritabilidad, letargo, mala alimentación, apnea, opistótonos, movimientos de "andar en bicicleta", seguidos de coma y muerte prematura debido al edema cerebral. En personas mayores, niveles elevados de leucina (leucinos) causa dolor epigástrico, anorexia, vómitos, fatiga muscular, alteración del nivel de conciencia, psiquiatría síntomas, trastornos del movimiento y ataxia. Además, características clínicas similares a la encefalopatía de Wernicke se ha informado en pacientes con descompensación aguda. Durante los períodos de catabolismo de proteínas endógenas, tales como fiebre, infecciones, ejercicio, trauma o cirugía, individuos con puede desarrollar deterioro neurológico debido a intoxicación aguda por leucina.³⁰

El diagnóstico se basa en la presencia de características clínicas, moleculares y bioquímicas, incluyendo elevaciones de BCAA e isoleucina en plasma, así como la presencia de ramificado cadena α -hidroxiácidos y ramificado y cadena α -cetoácidos (BCKA) en orina. MS / MS la prueba de MSUD examina la concentración de leucina-isoleucina más su relación con otros aminoácidos, incluida la alanina, glutamato, glutamina, triptófano, metionina, histidina, fenilalanina y tirosina. MS / MS no puede distinguir aminoácidos isobáricos (iones con la misma masa) incluidos leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina y los casos de MS / MS-positivo pueden requerir pruebas de segundo nivel como como LC-MS / MS.³⁰

Las formas variantes más leves son a menudo olvidadas por NBS debido a niveles normales de leucina en el período neonatal. Las personas con formas leves pueden tener mayor residual actividades enzimáticas y típicamente aparecen después del neonatal período, generalmente antes del segundo año de vida.³⁰

Citopatía Mitocondrial

Generalidades citopatía mitocondrial

La prevalencia de los trastornos mitocondriales se estima en 1: 4,300 los pacientes afectados, muestran en su mayoría un compromiso muscular prominente. La miopatía no es solo una de las más frecuentes manifestaciones, si no también es muy característica de esta enfermedad debido a la debilidad e intolerancia al

ejercicio que también afecta la movilidad y afecta la capacidad del paciente para realizar sus ocupaciones diarias.³¹

Funciones de las mitocondrias

Las mitocondrias son organelas citoplasmáticas implicadas en la fosforilación oxidativa. 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.

La función mitocondrial está regulada por un doble sistema genético, uno propio, el DNA mitocondrial (ADNmt), integrado por 16,569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la CRM, el ADN nuclear (ADNn), implicado en la síntesis e importación de la mayor parte de sus proteínas.

³²

La procedencia exclusiva del óvulo del ADNmt condiciona que las enfermedades mitocondriales (EM) sigan un patrón de transmisión particular, bien de forma autosómica (dominante o recesiva) para las alteraciones que tienen lugar en el ADNn y vertical o materna para las alteraciones del ADNmt.³²

El ADN mitocondrial y su replicación, transcripción y traducción incluye aproximadamente 1500 proteínas que están involucradas en el mantenimiento de la estructura y función mitocondrial, sin embargo, menos del 1% están codificadas por ADNmt, mientras que el resto está codificado por nucleogenes.³²

Cada mitocondria contiene ADNmt en forma de ADN bicatenario circular de 16.6 kb multicopia. MtDNA codifica 13 polipéptidos esenciales para los complejos ETC y 24 ARN diferentes, incluidos 2 rRNA y 22 tRNA.³³

Las subunidades complejas de ETC restantes, así como cientos de proteínas necesarias para ensamblar los complejos ETC (factores de ensamblaje), mantienen el ADNmt y transportar las moléculas a través de las membranas mitocondriales, están codificadas por ADNn, sintetizadas en ribosomas citoplasmáticos e intra mitocondriales importados.³³

Una vez que las proteínas se transportan a través de la membrana mitocondrial exterior, pueden insertarse en la membrana mitocondrial interna o transportarse a la matriz mitocondrial a través de complejos TIM que reconocen las secuencias objetivo y transportan estas proteínas.³³

Las mitocondrias producen la mayor parte de la energía que necesitan las células en forma de ATP en un proceso llamado fosforilación oxidativa (OXPHOS) llevado a cabo por los complejos ETC. Los complejos I, II, III y IV forman el ETC, mientras que el complejo V es la ATP sintasa. Los carbohidratos y los ácidos grasos son transportados a la mitocondria, donde son metabolizados por las vías de glucólisis y oxidación, respectivamente. El acetil-CoA se genera y oxida a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) para generar átomos de CO₂ e hidrógeno.³³

El amplio abanico de alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial, condiciona cuadros heterogéneos englobados bajo la denominación de *enfermedades mitocondriales*, reservándose el término *citopatías mitocondriales* para disfunciones de la cadena respiratoria mitocondrial.³²

Algunas características clínicas, bioquímicas relevantes.

1. Una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos.
2. Un mismo fenotipo clínico puede obedecer a anomalías bioquímicas o moleculares diferentes.
3. La severidad de la afectación clínica no se correlaciona con la intensidad del déficit bioquímico.
4. Un órgano bioquímica y molecularmente afectado, aunque clínicamente silente en un momento determinado, puede manifestar su disfunción con la evolución del proceso.
5. El continuo descubrimiento de nuevas expresiones clínicas y de nuevos fundamentos genético-moleculares.³²

Genética de las enfermedades Mitocondriales.

Las mitocondrias son orgánulos responsables de generar la mayor parte del ATP en las células, a través de la fosforilación oxidativa (OxPhos). Las mitocondrias requieren doble expresión genómica de proteínas, que se originan tanto en el ADN nuclear (ADNn) como en el mitocondrial ADN (ADNmt). Las enfermedades de ADNn se manifiestan con herencia mendelianas (autosómica dominante o recesiva) o transmisión ligada a X mientras que el ADNmt las enfermedades se heredan de la madre (mutaciones de el ADNmt) o esporádico (ADN mitocondrial único síndromes de eliminación).³¹

Este doble control genético también significa que las mitocondrias la enfermedad se transmite con los siguientes patrones de herencia: materno (ADNmt), ligado a X, autosómico recesivo, autosómico dominante. Además, algunas enfermedades mitocondriales relativamente comunes incluyen las miopatías que ocurren de novo. El genoma mitocondrial es una molécula de ADN circular pequeña que codifica 13 proteínas de la maquinaria OXPHOS, 22 tRNA mitocondrial (mt-tRNA) y 2 rRNA mitocondriales (ARNmt).³⁴

Fisiopatología de las enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales pueden ser causadas por defectos en el ADNmt o ADNn. Los defectos en el ADNmt se heredan por vía materna debido al hecho de que el ovocito de mamífero contiene alrededor de 100,000 mitocondrias, mientras que el esperma contiene del orden de 100 mitocondrias, que se destruyen selectivamente y se eliminan después de la fertilización. Cada célula humana contiene hasta miles de copias de ADNmt que pueden ser idénticas (homoplasmia) o una mezcla de dos o más tipos (heteroplasmia). Algunas mutaciones afectan a todas las copias del ADNmt (mutaciones homoplásmicas), mientras que la mayoría

de las mutaciones están presentes solo en algunas copias del ADNmt y las células albergan una mezcla de mutantes y ADNmt normales (mutaciones heteroplasmáticas). Cuando las células se dividen, las mitocondrias se distribuyen en un proceso estocástico en las células hijas. Por lo tanto, cuando una célula que alberga una mutación de ADNmt de heteroplasmáticas se divide, es una cuestión de casualidad si los ADNmt mutantes se dividirán en una célula hija u otra.³³

Por lo tanto, con el tiempo, el porcentaje de ADNmt mutante puede diferir en diferentes tejidos y órganos. Este proceso, que se denomina segregación replicativa, explica por qué el nivel de porcentaje de ADNmt mutante puede variar entre pacientes y también entre órganos y tejidos dentro del mismo individuo. Los diferentes tejidos y órganos dependen de la energía mitocondrial en diferentes grados. A medida que aumenta el porcentaje de ADNmt mutado, la producción de energía disminuye. Cuando la proporción de ADNmt mutante cruza un nivel umbral crítico, la producción de energía deteriorada dará como resultado disfunción orgánica y manifestaciones clínicas.³³

Cuanto mayor es la heteroplasma para una mutación de ADNmt, mayor es la disminución de la función mitocondrial y la gravedad de la enfermedad. El ejemplo clásico es la mutación M 8993T> que generalmente no causa síntomas leves cuando su heteroplasma es inferior al 60%, mientras que produce NARP (debilidad neurogénica con ataxia y retinitis pigmentosa) cuando su heteroplasma es 70-90%, y conduce a la enfermedad más grave, el síndrome de Leigh, cuando su heteroplasma es superior al 90%. Las mutaciones en los genes de ADNn se heredan de forma autosómica recesiva, autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Los fenotipos clínicos de las enfermedades mitocondriales relacionadas con el ADNn son típicamente más homogéneos que la enfermedad relacionada con el ADN mitocondrial ya que todas las mitocondrias se ven afectadas de manera similar.³³

Los defectos de ADNmt pueden ser mutaciones puntuales o reorganizaciones. Las mutaciones puntuales en el ADNmt pueden afectar genes que codifican proteínas o genes que codifican ARNt o ARNr.³³

Así, la expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana y depende en gran medida de las proporciones de ADNmt normal y mutado que existen en un tejido en particular (heteroplasma). El *efecto umbral* representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que se produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido.³²

Las mutaciones primarias del ADNmt incluyen el punto de mutaciones que afectan a las regiones codificantes de proteínas del genoma y Genes mt-tRNA que alteran la síntesis de proteínas mitocondriales.³⁴

Características clínicas de las miopatías mitocondriales

Las mitocondrias son componentes esenciales de todas las células nucleadas; por lo tanto, la disfunción mitocondrial puede afectar muchos órganos, particularmente aquellos con altos requerimientos de energía, incluidos el sistema nervioso, los músculos esqueléticos y cardíacos, los riñones, el hígado y el sistema endocrino. Aunque la gran mayoría de las enfermedades mitocondriales involucran múltiples sistemas de órganos, algunas enfermedades mitocondriales pueden afectar a un solo órgano (por ejemplo, neuropatía óptica hereditaria de Leber y pérdida auditiva no sindrómica).³³

Si bien existen una serie de síndromes clínicos bien definidos, su característica principal es la heterogeneidad en sus manifestaciones, que viene en parte condicionada por los fenómenos de *heteroplasmia*, *segregación mitótica* y *efecto umbral*, de tal modo que cada tejido requiere un determinado porcentaje de mitocondrias afectadas para que se exprese el proceso.³¹

El nivel de umbral varía entre los diferentes órganos y tejidos según el requisito de energía. Se sugiere que los umbrales de los órganos humanos son, en orden decreciente, el sistema nervioso central, el músculo cardíaco y esquelético, el sistema renal, el sistema endocrino y el hígado.³³

Las enfermedades mitocondriales pueden comenzar a cualquier edad. Las manifestaciones más frecuentes de las enfermedades mitocondriales en diferentes grupos de edad. Muchos pacientes con enfermedades mitocondriales muestran un conjunto de características clínicas que caen en un síndrome clínico discreto como el síndrome de Kearns-Sayre, la encefalomía mitocondrial, opacidad con acidosis láctica y episodios similares a derrames cerebrales (MELAS), epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF), debilidad neurogénica con ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) y síndrome de Alpers. Sin embargo, a menudo existe una variabilidad clínica considerable, y muchas personas afectadas no encajan en un síndrome particular.³³

La miopatía es una de las manifestaciones más comunes de mitocondrias de inicio en adultos trastornos debido a la alta demanda de energía celular del músculo esqueleto. Sin embargo, los pacientes con citopatía mitocondrial a menudo tener disfunción en múltiples sistemas de órganos que resulta en variabilidad en fenotipo clínico y pronóstico.³⁴

Miopatías mitocondriales presentes con intolerancia al ejercicio, progresiva generalizada o localizada debilidad muscular, incluidos los músculos extraoculares (ptosis, oftalmoparesia o ambas), calambres, mialgia, dificultad para respirar, disnea al esfuerzo, elevada creatina quinasa y mioglobulinuria.³¹

Paciente con frecuencia se quejan de síntomas específicos que incluyen: fatiga, cansancio, falta de energía, intolerancia al ejercicio, y agotamiento PMM a menudo se acompaña por disfunción multiorgánica con falla variable prosperar, retraso del

desarrollo, regresión, demencia, encefalomiopatía, episodios similares a derrames cerebrales, convulsiones, ataxia, atrofia óptica, hipoacusia neurosensorial, miocardiopatía, diabetes, hepatopatía, nefropatía, y neuropatía periférica.³¹

En la población pediátrica, La PMM puede presentarse como un síndrome hipotónico, regresión o retraso del desarrollo motor, insuficiencia respiratoria e hiporreflexia / arreflexia. Pacientes con afectación multiorgánica. típicamente presente durante la infancia más grave fenotipos, mientras que los síntomas específicos de órganos tienden a ocurrir en formas de inicio en la edad adulta.³¹

Afectación del sistema nerviosa central, con encefalopatía, hipotonía, crisis distónica, ataxia cerebelosa, epilepsia, episodios similares a eventos cerebro vasculares, espasticidad o discapacidad intelectual; síndrome nefrótico resistente a los esteroides aislado o en asociación con las otras alteraciones del sistema nervioso central, neuropatía periférica y sensorial, hipoacusia neural, miocardiopatía hipertrófica, retinopatía y atrofia óptica.³¹

Síntomas psiquiátricos de demencia. (MELAS), depresión y síntomas generalizados del desarrollo, incluyendo autismo, se han descrito. Hemos visto varios pacientes con psicosis de inicio adolescente o de inicio tardío como parte de las manifestaciones clínicas de enfermedad mitocondrial (MELAS).³⁵

Diagnóstico de miopatías mitocondriales.

El diagnóstico de citopatía mitocondriales implica una intervención multidisciplinaria. La historia y el examen físico son cruciales para reconocer que la citopatía mitocondrial como un potencial diagnóstico, pero también para sugerir el diagnóstico más apropiado.³⁴

El diagnóstico de enfermedades mitocondriales, puede ser desafiante, se basa en el reconocimiento clínico, el cribado bioquímico, los estudios histopatológicos, los ensayos funcionales y las pruebas genéticas moleculares.

Se sugiere que la evaluación de las enfermedades mitocondriales se inicie cuando los antecedentes familiares son coherentes con la herencia materna o hay una enfermedad con afectación progresiva de múltiples órganos, cuadro neurológico complejo o manifestaciones clínicas compatibles con el fenotipo de enfermedad mitocondrial.³⁴

Las pruebas de detección de trastornos mitocondriales incluyen la determinación de lactato en plasma, glucosa en sangre, ácidos orgánicos en orina y aminoácidos en plasma. Aunque la acidemia láctica es una característica bioquímica común de muchos trastornos mitocondriales, no es específica ni sensible. El nivel de lactato puede ser normal en algunos trastornos mitocondriales como Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (síndrome de NARP) y el síndrome de Alpers. Por otro lado, el lactato elevado puede verse en condiciones asociadas con hipoperfusión. La hipoglucemia puede presentarse en niños con enfermedades mitocondriales y el

análisis de ácidos orgánicos en la orina puede mostrar hallazgos inespecíficos, como lactato elevado, cuerpos cetónicos e intermedios de TCA.³³

Las pruebas moleculares incluyen la evaluación del contenido de ADNmt y la secuenciación de ADN. El aumento en el contenido de ADNmt sugiere un mecanismo compensatorio debido a una función mitocondrial deficiente, mientras que el contenido reducido de ADNmt implica defectos en la biosíntesis de ADNmt, lo que conduce a un agotamiento de ADNmt. La medición del número de copias de ADNmt se realiza mediante una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real utilizando una sonda de ADNmt y una referencia de gen nuclear única. Hay disponibles opciones de secuenciación de ADN.³³

Además, si se sospecha un diagnóstico genético nuclear, se puede utilizar un enfoque de secuenciación de ADNn dirigido. Si no es patogénico, está indicada la biopsia muscular. El músculo esquelético se ve comúnmente afectado en la enfermedad mitocondrial y es el tejido para biopsia más frecuente, aunque es probable que el uso creciente de pruebas genéticas reduzca la necesidad de biopsias musculares en el futuro.³⁴

Pacientes con miopatía mitocondrial puede mostrar alteraciones histoquímicas en su músculo esquelético que indica disfunción mitocondrial, aunque en algunos pacientes, la biopsia muscular puede parecer normal. Las anomalías mitocondriales se pueden identificar utilizando varios estudios histológicos e inmunológicos de rutina. Un ejemplo detectado en algunos pacientes es la tinción de criosecciones del músculo esquelético con el Tricromo de Gomori modificado destacando la presencia de fibras irregulares de color rojo. (RRF). Estas fibras también se pueden detectar usando succinato deshidrogenasa (SDH, complejo II), que detecta los agregados mitocondriales en la región del subsarcolemma de la fibra debido a la proliferación mitocondrial que ocurre como resultado de la disfunción mitocondrial.³⁴

Los importantes hallazgos histológicos musculares son: fibras de color rojo irregular (RRF), proliferación de mitocondrias observadas con tinción histoquímica para succinato deshidrogenasa (SDH o complejo II) a menudo descritas como fibras azules irregulares, citocromo c oxidasa (COX o complejo IV) deficiente o fibras y mitocondrias ultraestructuralmente anormales a menudo con inclusiones paracristalinas. Las actividades de las enzimas de la cadena respiratoria (complejos I – IV) pueden ser medido espectrofotométricamente o en geles nativos con Western blot, gel nativo o bidimensional.³¹

Cada complejo puede analizarse de forma aislada tras la oxidación / reducción de sustratos específicos o análogos de sustrato. La espectrofotometría los ensayos enzimáticos son los siguientes: NADH: ubiquinona oxidoreductasa para el complejo I, succinato: citocromo c oxidasa oxidoreductasa para el complejo II, ubiquinol citocromo c oxidoreductasa para complejo III, citocromo c oxidasa para el complejo IV. La medida del complejo V (ATP sintasa sensible a oligomicina) es más desafiante y requiere el uso de material fresco y es a menudo medido en fibroblastos

cutáneos cultivados. Se recomienda el 20-30% de las actividades complejas normales como criterio para el diagnóstico de miopatías mitocondriales.³⁴

Sin embargo, la actividad normal de la enzima de la cadena respiratoria no excluye diagnóstico de miopatías mitocondriales como un pequeño porcentaje de las células de deficiencia de la cadena respiratoria pueden no ser detectables por la enzima en mediciones homogeneizados de tejidos.³⁴

Un perfil de aminoácidos en plasma puede mostrar una elevación en el nivel de alanina en plasma que refleja la acidemia láctica y los aminoácidos de cadena ramificada que se catabolizan en las mitocondrias. El factor de crecimiento sérico de fibroblastos 21 (FGF21) puede aumentar en pacientes con miopatía mitocondrial y puede tener el potencial de ser un biomarcador sensible y específico para este grupo de enfermedades mitocondriales. Más recientemente, se descubrió el factor de crecimiento y diferenciación (GDF15) que puede estar elevado en el suero de personas con síndrome de MELAS y también puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.³⁴

Pruebas complementarias adicionales pueden ayudar a confirmar una enfermedad mitocondrial e incluye: elevada lactato en sangre en líquido cefalorraquídeo o medido en espectroscopía de resonancia (MR), aumento de lactato en sangre / relación de piruvato ($> 20: 1$), creatina quinasa elevada, aumento del factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15), aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), disminución del glutatión (antioxidante), cadena respiratoria análisis enzimáticos en fibroblastos de sangre o piel, cerebro y resonancia magnética de la columna vertebral, estudio de fisiología del ejercicio y electromiografía.³¹

La identificación de un defecto molecular causante facilita un diagnóstico de miopatía mitocondrial en el pacientes y familiares, permitiendo el manejo de la enfermedad, asesoramiento genético y una variedad de opciones reproductivas. Estudios moleculares para identificar genes causales las mutaciones que causan miopatía mitocondrial se pueden encontrar ya sea el ADNmt o el ADNn.³⁴

Sin embargo, con nueva enfermedad genética que se identifican a un ritmo rápido, es probable que esto sea un subestimar y el músculo a menudo está involucrado en muchos de las enfermedades mitocondriales más sistémicas. Cuando la historia clínica muestra evidencia de un trastorno de la maternidad hereditaria, o una típica miopatía mitocondrial clínica fenotípicamente, típicamente se analiza todo el genoma mitocondrial. NGS permite una cobertura profunda a través de ADNmt y, por lo tanto, detección de bajos niveles de heteroplasmia mutaciones puntuales y puntos de corte de deleciones de ADNmt a gran escala individuales. Análisis puede realizarse a partir de ADNmt extraído de sangre, piel biopsia o músculo. Sin embargo, posible segregación mitótica o, de hecho, una pérdida de mutación de ADNmt de los tejidos mitóticos significa que, si se sospecha fuertemente una mutación de ADNmt, entonces se recomienda el análisis del ADNmt muscular. Cuando la compilación de diversa información de la clínica la historia y las pruebas

histoquímicas y bioquímicas indican que la mutación patogénica se encuentra en el ADNn, entera secuenciación del exoma (WES), secuenciación del genoma completo (WGS) o puede ser un panel multigene dirigido de genes candidatos empleado para identificar el gen causal usando ADN extraído de sangre. ³⁴

Estudios moleculares adicionales de ADNmt para algunos pacientes con miopatía mitocondrial, es útil determinar el número de copias de ADNmt en el tejido muscular usando PCR en tiempo real. Si el contenido de ADNmt se agota, indica que el defecto ha ocurrido en un gen nuclear responsable de replicación de ADNmt y / o mantenimiento de agrupaciones desoxinucleótido y, por lo tanto, pueden ser útiles para pruebas genéticas nucleares específicas si aún no se ha completado. La PCR en tiempo real y la PCR de largo alcance pueden usarse si una sola, eliminación de ADNmt a gran escala o múltiples eliminaciones de ADNmt son sospechosos. La mayoría de las deleciones de ADNmt a gran escala son detectado de manera confiable en el músculo y mediante la determinación del tamaño de eliminación y heteroplasmia proporciona información importante en cuanto a la gravedad y progresión de la enfermedad. ³⁴

Prueba de ejercicio. El uso de pruebas de ejercicio, generalmente en bicicleta o cinta de correr, se utiliza para investigación y como prueba de diagnóstico clínico para miopatía mitocondrial. Intolerancia al ejercicio durante clínica la observación puede demostrarse mediante la toma venosa toma de muestras de sangre durante y después del ejercicio. La prueba destaca un aumento potencial en la concentración de metabolitos musculares (lactato y piruvato) en el suministro de sangre venosa (medido como oxígeno arterio-venoso sistémico (a-vO₂)) durante el post ejercicio recuperación y un despacho lento de la acumulación lactato plasmático. ³⁴

La prueba de antebrazo aeróbico también se utiliza como herramienta de detección de miopatía mitocondrial, junto con las mediciones de saturación venosa de oxígeno. En un paciente con miopatía mitocondrial, la prueba combinada revelará una disminución en la desaturación de oxígeno en la sangre venosa como mitocondrial la disfunción en el músculo esquelético resulta en su incapacidad para extraer oxígeno de la sangre. ⁸

Aproximadamente 10% a 13% de los pacientes con citopatía mitocondrial tiene una deficiencia coincidente de vitamina B12, folato de glóbulos rojos o vitamina E en suero. Dado que las deficiencias en cada uno de estas vitaminas pueden causar neuropatía y ataxia, es prudente verificar niveles en pacientes, particularmente en adolescentes para quien la dieta puede no ser óptima. ³⁵

Tratamiento para miopatías mitocondriales.

Actualmente no hay tratamientos efectivos o modificadores de la enfermedad. disponible para la mayoría de los pacientes con mitocondrias miopatías.

En cambio, las opciones terapéuticas existentes se centran en manejo sintomático de las manifestaciones de la enfermedad, ayudando para mejorar la calidad de vida de los pacientes.³⁴

El seguimiento inicial cada 6-12 meses incluyen afectación neurológica, cardiológico (con electrocardiograma y pruebas de ecocardiograma) y evaluaciones endocrinológicas (detección de diabetes y disfunción).³¹

Dependiendo de la enfermedad mitocondrial particular y mutación, los ajustes en el seguimiento son necesario. Por ejemplo, en pacientes con ADNmt, es necesario un seguimiento cercano para detectar bloqueo de conducción cardíaca con un umbral bajo para colocación de un desfibrilador cardioversión implantable debido al mayor riesgo de muerte súbita.³¹

Con respecto al tratamiento ha demostrado que el ejercicio aeróbico regular mejora la cantidad de mitocondrias en el músculo, fatiga y escalas de calidad de vida. Un enfoque multidisciplinario, incluyendo fisioterapia, terapia ocupacional, se recomienda terapia del habla y nutricionista. Evitación de medicamentos tóxicos para las mitocondrias, como ácido valproico (riesgo de hepatotoxicidad particularmente en Enfermedad de Alpers), aminoglucósidos, linezolid, metformina, e inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos generalmente es aconsejable.³¹

El manejo de la enfermedad es adaptado a cada paciente de acuerdo con su sintomatología específico y requiere el aporte de muchos profesionales de la salud diferentes como neurólogos, endocrinólogos, cardiólogos, dietistas, terapeutas del habla, del lenguaje y fisioterapeutas.³⁴

A menudo descrito como mito - cocktail, los suplementos incluyen una variedad de compuestos diferentes, como las vitaminas B complejas principalmente tiamina (vitamina B1) y riboflavina (vitamina B2)], creatina, ubiquinol la forma reducida de coenzima Q10 (CoQ10) con mayor biodisponibilidad que la coenzima Q10, ácido alfa lipoico, N-acetilcisteína, ácido fólico, vitamina C y vitamina E. Uno pequeño un ensayo aleatorizado controlado con placebo indicó evidencia de la combinación de creatina, CoQ10 y ácido lipoico.³¹

Algunas enfermedades mitocondriales pueden responder a tratamientos con vitaminas / cofactores. Por ejemplo, en primaria deficiencias de CoQ10 debido a biosintéticos de CoQ10 defectos, suplementos de CoQ10 en dosis altas puede mejorar los síntomas eficiencia de ACAD9 miopatía puede responder a riboflavina, mientras que algunos casos de transferencia de electrones miopatía por flavoproteína deshidrogenasa ha respondido a riboflavina, CoQ10 o ambos. Actualmente, no hay terapias satisfactorias disponibles para los trastornos mitocondriales. El tratamiento sigue siendo en gran parte sintomático y no altera significativamente el curso de la enfermedad. El tratamiento de los trastornos mitocondriales incluye tratamiento sintomático, complementos de cofactores, no precursores y ejercicio.³³

El tratamiento de los trastornos mitocondriales sigue siendo en gran parte sintomático. Ejemplos de tratamiento sintomático incluyen fisioterapia para hipotonía y retrasos motores; audífonos o implantes cocleares para la pérdida auditiva, infusión lenta de bicarbonato de sodio durante la exacerbación aguda de la acidosis láctica, estimulación cardíaca, corrección quirúrgica de la ptosis, enzimas pancreáticas para la disfunción pancreática exocrina y dieta, sulfonilurea e insulina para la diabetes mellitus.³³

La suplementación con riboflavina se ha asociado con una mejoría en algunos pacientes con miopatía por deficiencia de complejo I. La suplementación con carnitina se puede usar en pacientes con deficiencia secundaria de carnitina. Las vitaminas B y los antioxidantes, como el ácido alfa lipoico, la vitamina E y la vitamina C, se han utilizado en trastornos mitocondriales; sin embargo, existe evidencia muy limitada de su efecto.³³

Los aminoácidos arginina y citrulina actúan como precursores de ON y pueden usarse para restablecer la producción de ON. Por lo tanto, la arginina y la citrulina pueden ser de utilidad terapéutica para tratar manifestaciones de enfermedades mitocondriales relacionadas con la deficiencia de ON. La administración de suplementos de arginina a individuos con síndrome MELAS resultó en una mejora en los síntomas clínicos asociados con episodios similares a derrames cerebrales y una disminución en la frecuencia y gravedad de estos episodios. Sin embargo, no hay estudios clínicos que evalúen el efecto de la suplementación con arginina o citrulina en otras enfermedades mitocondriales.³³

3. Planteamiento del Problema

La existencia de lactato en la sangre humana se documentó en 1843 y en 1858 se asoció con el metabolismo anaerobio. En la actualidad se conocen mecanismo anaerobios y no anaerobios para aumento de lactato en sangre.

Actualmente es un importante parámetro de evaluación de la gravedad en pacientes hospitalizados, principalmente en áreas críticas así mismo es una manifestación muy frecuente e importante en diversas patologías.

Hiperlactatemias se define como aumento de la concentración de lactato en sangre y en los paciente, no siempre será resultado de hipoxia tisular; Woods y Cohen, basándose en el trabajo de Huckabee, clasificaron la hiperlactatemia en dos tipos A y B. Tipo A, que resulta del metabolismo anaerobio por hipoxia tisular en cualquier parte del organismo, y tipo B, que incluye causas no anaerobias, y que a su vez se subdivide en tres grupos: causada por enfermedades subyacentes, como insuficiencia renal o hepática, llamada B1; causada por fármacos, o B2, y por errores innatos del metabolismo, o B3. Ejemplos de esto serían los siguientes: B1 en el síndrome urémico, B2 como efecto de la metformina y B3 Errores Innatos del metabolismo que incluyen desde trastornos de la cadena respiratoria (enfermedades mitocondriales) hasta algunas acidemias orgánicas en donde se presenta interferencia con el metabolismo de la coenzima A. Entre las acidemias orgánicas con brecha aniónica aumentada, se destacan las acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica, las cuales se relacionan con estado de hiperglicemia, ácido láctico normal o elevado e hiperamonemia lo que demuestra cómo deben correlacionarse los diversos estados de las vías metabólicas para orientar el diagnóstico.

Desde entonces se han hecho importantes estudios de predicción de gravedad de hiperlactemias en paciente graves, así como parte de algoritmos diagnósticos para enfermedades causadas por fármacos, y enfermedades de poca incidencia como errores innatos del metabolismo.

Con todo este preámbulo, el presente estudio plantea responder la siguiente **pregunta de investigación.**

- ¿Identificar las características clínicas, epidemiológicas, radiológicas y su relación con diagnósticos patológicos específicos en pacientes con hiperlactatemias tipo B3, en el Instituto Nacional de pediatría en el periodo de diciembre del año 2009 a diciembre del año 2019?

4. Justificación

En el Instituto Nacional de Pediatría por ser un hospital de tercer nivel se atienden pacientes con diversas patologías dentro de ellas enfermedades de origen genéticas, metabólicas con baja frecuencia a nivel mundial, así mismo dichas patologías se presentan con síntomas de difícil control siendo uno de ellos muy frecuentes en este grupo las hiperlactatemias.

En los últimos años, debido a los avances realizados y acceso a estudios complementarios se ha encontrado cada día más relación de aumento de lactato en paciente graves así mismo se han encontrado más enfermedades que cursan con hiperlactemias, siendo esta una parte importante para el diagnóstico.

Aun así, no se cuentan con suficientes datos sobre la evolución y características clínicas y demográficas que relacionan la hiperlactatemia con diferentes patologías en nuestra población, tampoco hay datos estandarizados sobre el mejor manejo a realizar con dichos pacientes. Por lo anterior es importante conocer las manifestaciones clínicas, epidemiológicas más frecuentes en estos pacientes y su relación con diversas patologías con el fin de poder dar diagnósticos y manejos más oportunos.

5. Objetivos

Objetivos General

- Describir las características clínicas – epidemiológicas de los pacientes con hiperlactatemias tipo B3 evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2009 a diciembre del año 2019.

Objetivos Específicos

- Determinar las características clínicas- demográficas en los pacientes con hiperlactatemias.
- Identificar los hallazgos por imagen cerebral típicos para patologías específicas dentro del grupo de las hiperlactatemias.
- Identificar las características clínicas de los pacientes y su relación con diagnósticos patológicos en pacientes con hiperlactatemias.
- Describir el manejo que se da a los pacientes con hiperlactatemias.

6. METODOLOGÍA

6.1 Características del estudio.

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Se trata de un estudio, observacional, descriptivo y transversal, a través de la revisión de expedientes clínicos completos.

- Intervención: Observacional
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Seguimiento: Transversal
- Comparación: No aplica
- Tipo de Comparación: No aplica
- Fuente de Datos: Retrospectivos
- Muestra: Heterodémica
- Tipo de Muestreo: No probabilístico
- Asignación: Sin asignación
- Tipo de Medición: Abierta

6.2 Población elegible:

Expediente de pacientes pediátricos de 0 a 18 años del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, entre el año 2009 al 2019.

6.3 Población Objetivo:

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría que cumplan criterios para diagnóstico de hiperlactemias tipo B del año 2009 al 2019.

6.4 Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diferentes cuadros clínicos quienes presenten una hiperlactemia con definición de tipo B3 durante la evaluación indistintamente de su diagnóstico final, con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hiperlactemia tipo B3 con expediente clínico incompleto.

6.5 Operacionalización de las Variables:

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medida
Datos Generales			
Sexo	Sexo biológico al que pertenece	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Femenino -Masculino
Edad	Edad en años a momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	Años
Antecedentes familiar	Presencia en la historia médica de casos de Hiperlactatemi as	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Si -No
Procedencia	El origen donde nace o deriva una persona.	Cualitativa Politomica	Estados de la ciudad de Mexico
Características Clínicas			
Hiperlactatem ia de tipo B.	Niveles de Lactato en Sangre alevados arriba de 2 mmol/L	Cuantitativa Continua	- mmol/L
Vómitos	Es la expulsión violenta por la boca del contenido del estómago y de las porciones altas del duodeno provocada por un aumento de la actividad	Cualitativa Nominal	- Si - No

	motora de la pared gastrointestinal y del abdomen		
Alteraciones en el peso	Alteraciones en la masa del cuerpo según OMS, consignados al momento del Diagnostico.	Cuantitativa Continua	-Normal -Bajo peso -Sobre peso
Alteraciones en la talla	Alteraciones en la talla según OMS, consignados al momento del Diagnostico.	Cuantitativa Continua	-Normal -Talla baja -Talla alta
Alteraciones del Perímetro cefálico	Alteraciones en el tamaño de la circunferencia cefalica según OMS, consignados al momento del diagnostico	Cuantitativa Continua	-Normal -Microcefalia -Macrocefalia
Síndrome dismórfico	Anomalías en la forma alguna de	Cualitativa Nominal Dicotomica	-Dismorfias menores -Dismorfias mayores

	parte del cuerpo de un ser vivo producida durante su desarrollo.		
Síndrome Regresivo	La pérdida de habilidades del desarrollo obtenidos previamente y la ausencia de progreso funcional que no incluye funciones mentales o neuro conductivas, posterior a un desarrollo aparentemente normal	Cualitativa Nominal	-Si - No
Síndrome Demencial	La pérdida de habilidades del desarrollo obtenidos previamente y la ausencia de progreso funcional que se caracteriza por una pérdida drástica del funcionamiento o de la conducta y del desarrollo tras al menos dos años de desarrollo normal por un	Cualitativa Nominal	-Si - No

	periodo de 3 meses		
Trastorno generalizado del desarrollo	Grupo de trastornos caracterizados por alteraciones cualitativas de las interacciones sociales reciprocas y modalidades de comunicacion asi como por un repertorio de intereses y de actividades restringido, estereotipado y Repetitivo.	Cualitativa Nominal	-Retraso psicomotor -Discapacidad intelectual -TDAH Trastornos del espectro autista
Epilepsia	Actividad eléctrica anormal cortical y/o subcortical que provoca paroxismos epilépticos	Cualitativa Nominal	-Sin epilepsia - Con epilepsia

Tipo de Crisis Epilepticas	Diferentes características clínicas que permiten clasificar la epilepsia	Cualitativa Politómica	-Epilepsia focal -Epilepsia generalizada -Síndrome epiléptico
Estudios Laboratoriales			
Alteraciones en la función Hepática	Aumento en la concentración en sangre de bilirrubina y de la actividad de ciertas enzimas presentes en el hígado (denominadas TGO, TGO, FA)	Cuantitativa Continua	U/L
Niveles de Amonio	Aumento de las concentraciones de amonio en sangre	Cuantitativa Continua	μ/dL
Niveles de Lactato en sangre	Aumento de las concentraciones de lactato en sangre venosa o arterial	Cuantitativa Continua	mmol/L
Alteraciones en la función Renal	Aumento en la concentración en sangre de BUN y creatinina así como aumento en la excreción	Cuantitativa Continua	Mg/dl

	de electrolitos urinarios.		
Alteracion en la Función hematológica	Alteracion en las concentración de los elementos sanguíneos	Cuantitativa Continua	g/dL (Hemoglobina) % (Hematocrito) células/mcL (Globulos rojos)
Características Por Neuro Imagen			
Hallazgo por Ultrasonido Transfontanelar y abdominal	Hallazgo de neuroimagen a nivel de USG que sugieran disgenesias cerebrales u otras alteraciones estructurales. Hallazgos en USG abdominal que sugieran alteraciones intraabdominales	Cualitativa Nominal Dicotomica	-Si -No -Cuales - Disgenesias -Agenesia total -Agenesia parcial -Hipoplasia
Hallazgo por Tomografia axial computarizada	Hallazgo de neuroimagen a nivel de TAC que sugieran disgenesias cerebrales u otras alteraciones	Cualitativa Nominal Dicotomica	-Si -No -Cuales - Disgenesias -Agenesia total -Agenesia parcial -Hipoplasia

	estructurales		
Hallazgo por Resonancia magnetica cerebral	Hallazgo de neuroimagen a nivel de resonancia magnetica cerebral compatibles con disgenesia de CC.	Cualitativa Nominal Politomica	- SI - NO - Cuales - Disgenesias -Agenesias total -Agenesia parciales -Hipoplasias
Tratamiento de mantenimiento	Recibió tratamiento Especifico	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Si -No
Diagnóstico definitivo	Diagnostico establecido posterior a Evaluación.	Cualitativa nominal Politómica	-Errores Innatos del Metabolismo - Enfermedades mitoncondriales
Diagnóstico genético	Estudios que permitan el diagnóstico de determinadas enfermedades hereditarias basandose en la genetica	Cualitativa Nominal Politomica	-Errores Innatos del Metabolismo - Enfermedades mitoncondriales

6.6 Cálculo de tamaño de muestra

Se realizará muestreo por conveniencia a todos los pacientes pediátricos que cumplan criterios para el diagnóstico de hiperlactatemia tipo B 3, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre del 2019.

6.7 Consideraciones éticas

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

Se solicitaron los expedientes médicos con el archivo de expediente clínico, de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría, los datos que se obtengan serán confidenciales.

6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos en sistema epi-info version 7.2 el mismo se utilizará para el análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresarán en medidas de tendencia central de acuerdo a la distribución de los datos, si la distribución de los datos fue simétrica se utilizará medias y como medidas de dispersión se utilizarán desviación estándar y varianza. Si la distribución fue asimétrica, las medidas de tendencia central fueron expresadas como medianas y los estadígrafos para dispersión fueron mínimo y máximo. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y de estas se obtendrá su porcentaje. Al ser un estudio descriptivo no se realizaron estadígrafos para contrastación de hipótesis ni medidas de magnitud del efecto.

7. Resultados

7.1 Se hizo la recolección de datos en un periodo de 10 años, el total de pacientes en el estudio fue de 75. Se encontró que 39 (52%) correspondía al sexo femenino. El rango de edad de inicio de los síntomas fue de recién nacido a los 13 años, con una mediana de 5 meses, siendo más frecuentes el inicio de los síntomas en menores de 1 año. El tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue desde 1 mes hasta los 6 años con una mediana de 6 meses, siendo más frecuente en el primer año desde el inicio de los síntomas. **Tabla 1 y Tabla 2.**

Tabla 1.

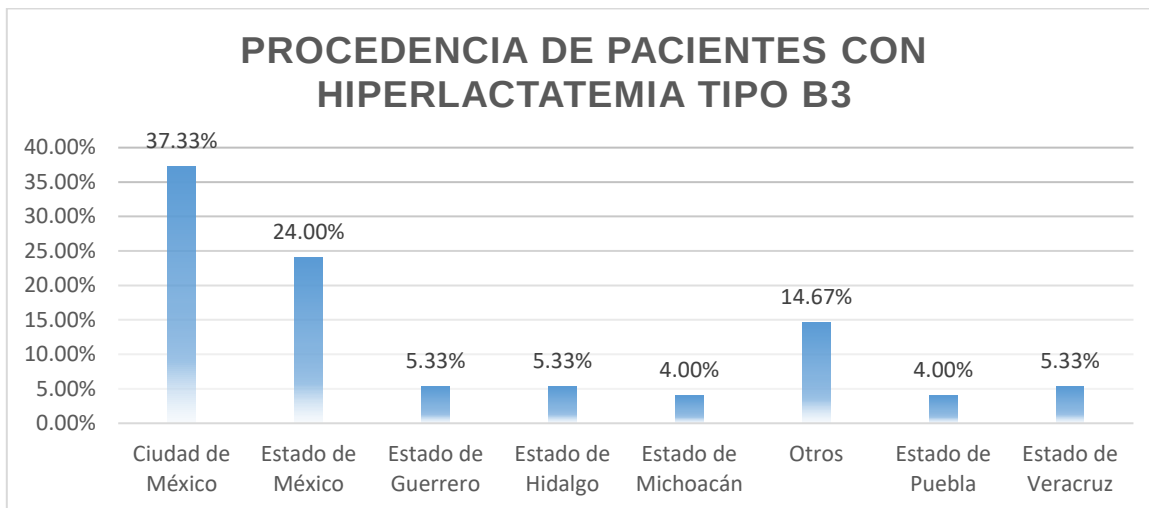
Sexo del Paciente			
Edad del Inicio de los Síntomas en el Paciente.	Femenino N=39 (%)	Masculino N=36 (%)	Total N=75 (%)
RN	9 (23%)	9 (25%)	24%
1 – 12 Meses	15 (38%)	17 (47%)	42.5%
13 -24 meses	8 (21 %)	7 (20%)	20.5%
2 años-5 años 11 meses	5 (13%)	3 (8%)	10.5%
6 -12 años	2 (5%)	0	2.5%

Tabla 2.

Tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnostico final.	
Tiempo en Meses/años	N/Porcentaje
<30días	21 (28%)
1 – 12 Meses	23 (31%)
1 – 4 años	28 (37%)
5 - 6 años	3 (4%)

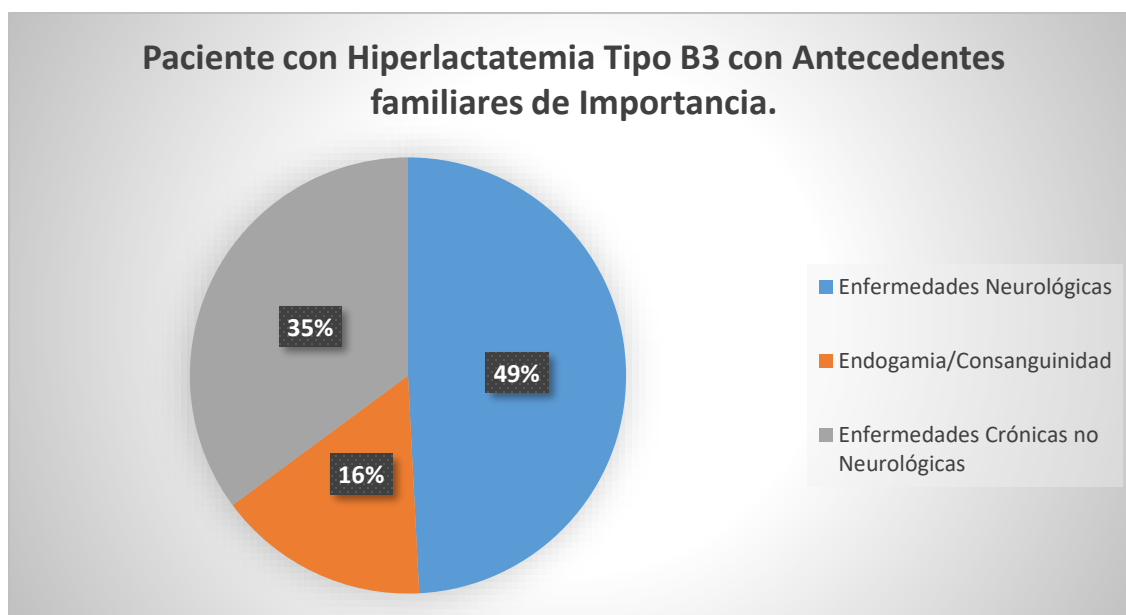
7.2 La procedencia de los pacientes, fue en su mayoría del área metropolitana. El 37% de los pacientes acudían de la ciudad de México, el 24% del estado de México, y el 38.6% de otros estados de la Republica. **Gráfico número 1.**

Gráfico número 1



7.3 En relación a los antecedentes heredo-familiares el 28/75, de los pacientes tuvieron familiares con enfermedades neurológicas, y 9/75 refirieron endogamia o consanguinidad, mientras que 20/72 informaron antecedente de enfermedades crónicas no neurológicas **Gráfico número 2.**

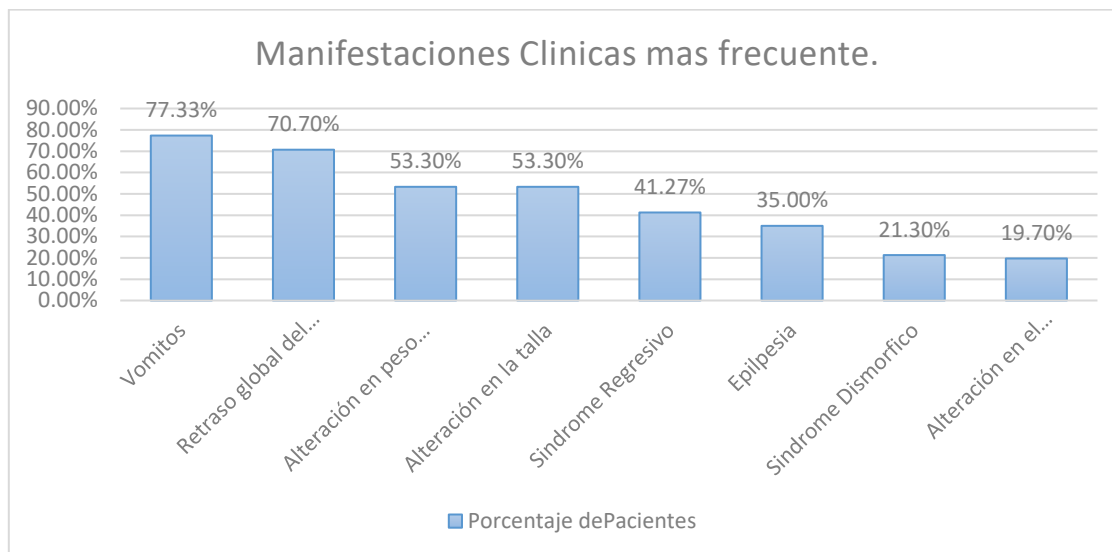
Gráfico número 2.



Manifestaciones clínicas

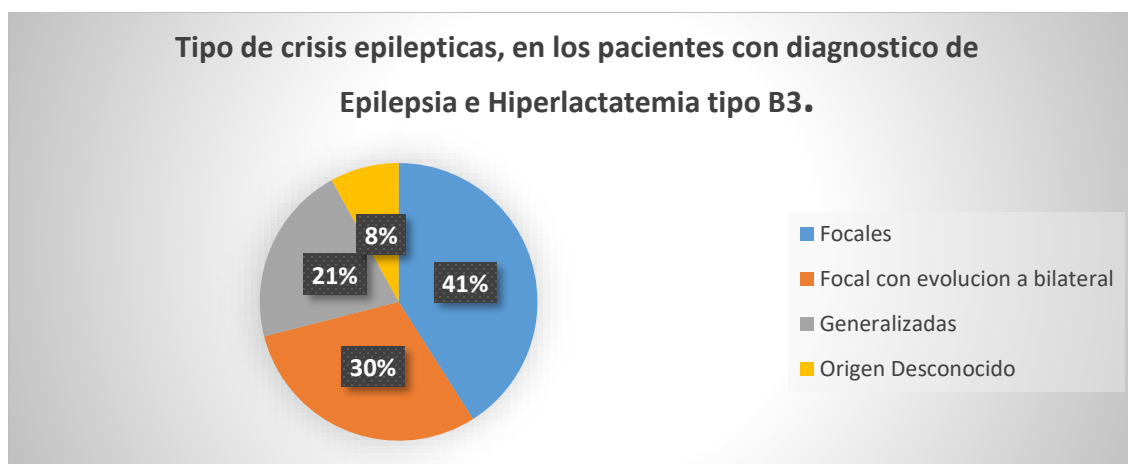
7.4. El síntoma clínico más frecuente fueron los vómitos, los cuales se presentaron en 58/75 (77.33%) seguido del retraso global del neuro desarrollo/discapacidad intelectual con 53/75 (70.7%), seguido de síndrome regresivo 37/75 (41.2%) y alteraciones de peso y talla con 40/75 (53.3%) respectivamente, epilepsia 26/75 (35%). síndrome dismórfico en 16/75 (21.33%) y alteraciones en perímetro cefálico en 14/75 (19%). **Gráfico número 3.**

Gráfico número 3.



7.5 Con respecto a tipos de crisis epilépticas, el tipo más frecuente encontrada fueron las crisis focales 31/75 (41%), seguidas de las crisis focales con evolución a bilateral 23/75 (30%) respectivamente. Uno de los casos evolucionó a síndrome de West. **Gráfico número 4.**

Gráfico número 4.



7.6 Epilepsia y diagnósticos etiológicos específicos, 3/6 de los pacientes con acidemia glutárica y 17/34 con citopatías mitocondriales presentaron epilepsia. **Tabla número 3.**

Tabla número 3.

Diagnóstico Definitivo	Presencia de Epilepsia (Proporción)	Presencia de Epilepsia (Porcentaje)
Citopatías Mitocondrial	17/34	50%
Acidemia Metilmalónica	4/11	36%
Acidemia Glutárica	3/6	50%
Acidemia Propiónica	1/5	20%
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	0/3	0
Otros	1/16	6%

7.7 La regresión del neurodesarrollo y el diagnóstico etiológico específico.

La regresión de habilidades del neurodesarrollo se presentó en 25/34 de los pacientes con citopatías mitocondriales (73.5%) y en 2/3 con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. **Tabla número 4.**

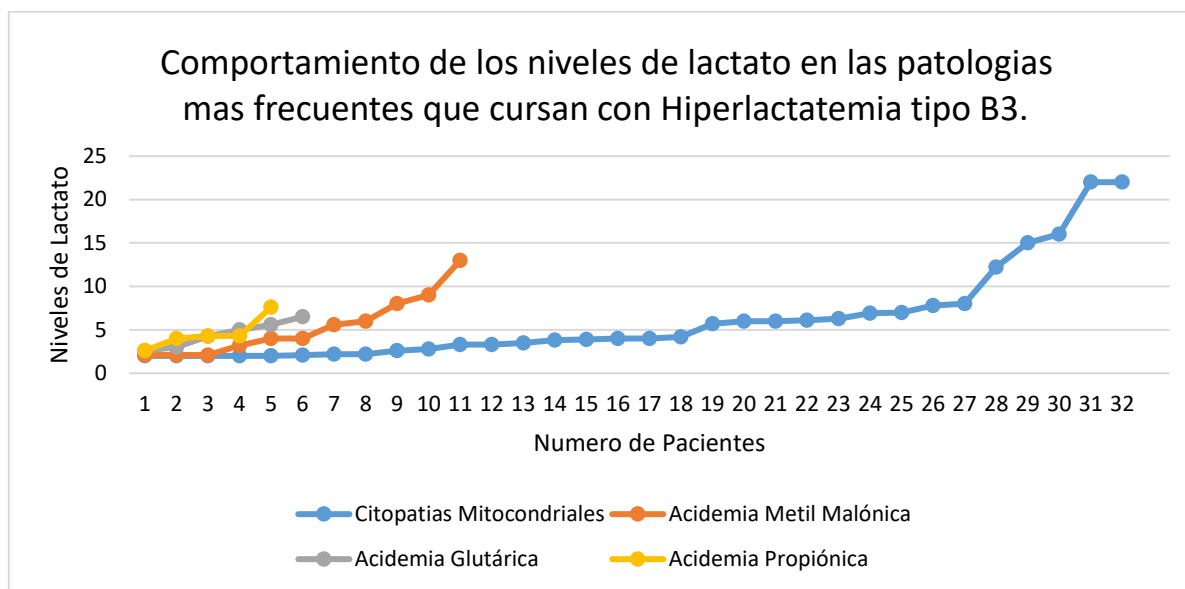
Tabla número 4.

Diagnóstico Definitivo	Presencia de Regresión (Proporción)	Porcentaje
Citopatías Mitocondriales	25/34	73.5%
Acidemia Metilmalónica	2/11	18%
Acidemia Glutárica	1/6	17%
Acidemia Propiónica	0/5	----
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	2/3	66%
Otros	1/16	6%

Estudios Laboratorios

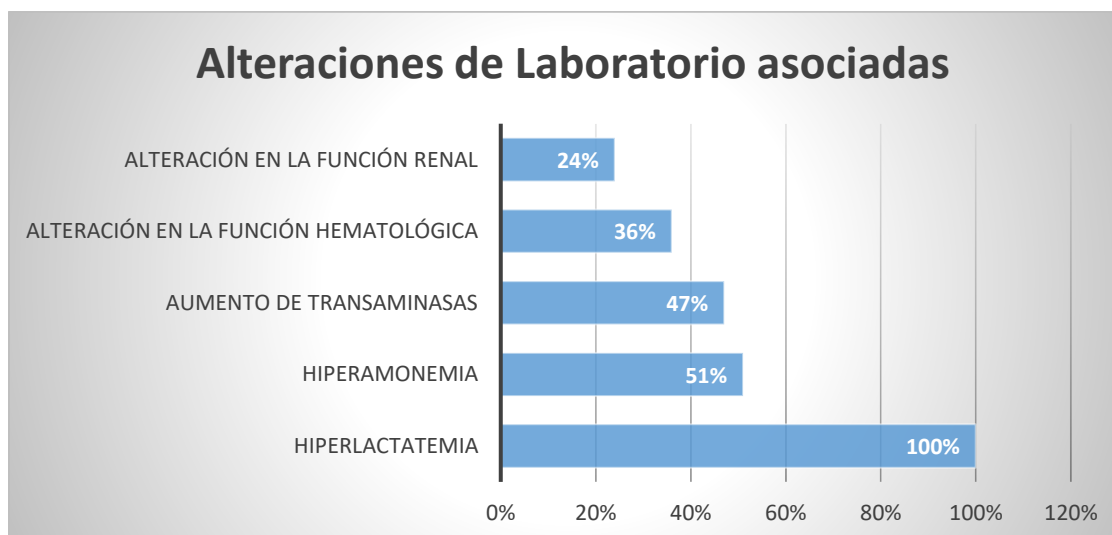
7.8 El rango de hiperlactatemia tuvo un mínimo de 2 mmol/L, un máximo de 22 mmol/L, la moda fue 2 mmol/L, con la mediana de 4 mmol/L. Las citopatías mitocondriales fueron las que presentaron niveles más elevados y un comportamiento más heterogéneo con respecto a este valor. **Gráfico Numero 5.**

Gráfico Numero 5.



7.9. El hallazgo en estudios de laboratorio anormal asociado a hiperlactatemia más frecuentes fue hiperamonemia con 38/75, 51.35% (Normal 15 a 45 μ dL), hipertransaminasemia 35/75, 46.67% (Normal **TGO**: entre 5 y 40 U/L; **TGP**: entre 7 y 56 U/L), alteración en función hematológica en 27/75, 36% y disfunción renal en 18/75, 24%. **Gráfico número 6.**

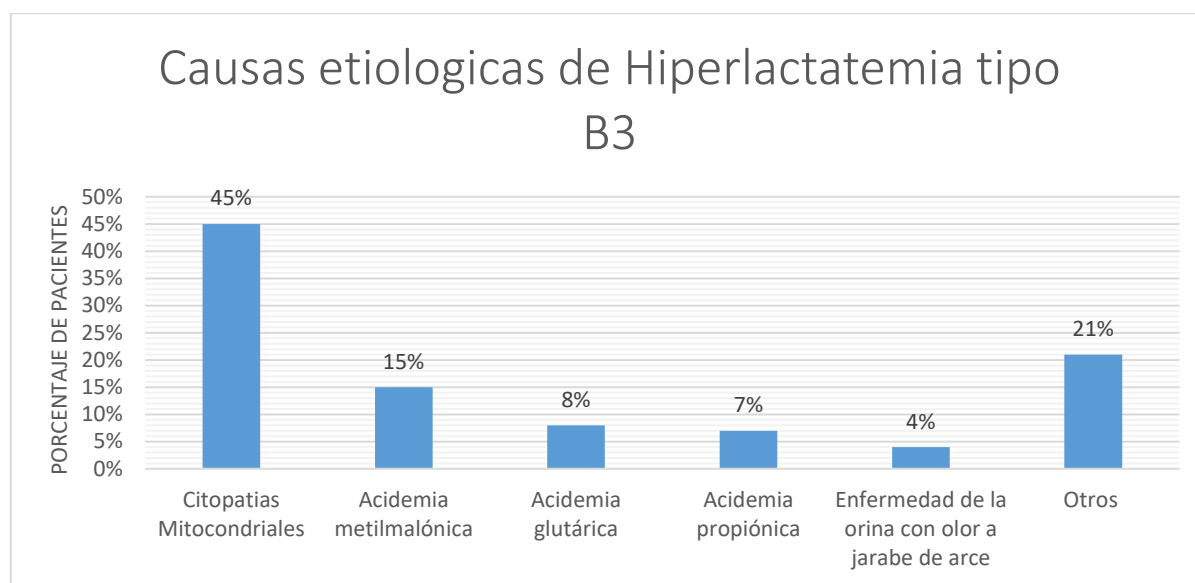
Gráfico número 6



Diagnostico específicos

7.10. La etiología encontrada con hiperlactatemia tipo B3, fue en orden de frecuencia: citopatías mitocondriales 34 (45 %), acidemia metilmalónica 11(15%), acidemia glutárica 6(8%), acidemia Propiónica 5 (7%), enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce 3 (4%), otros 16 (21%). **Gráfico número 7.**

Gráfico número 7.

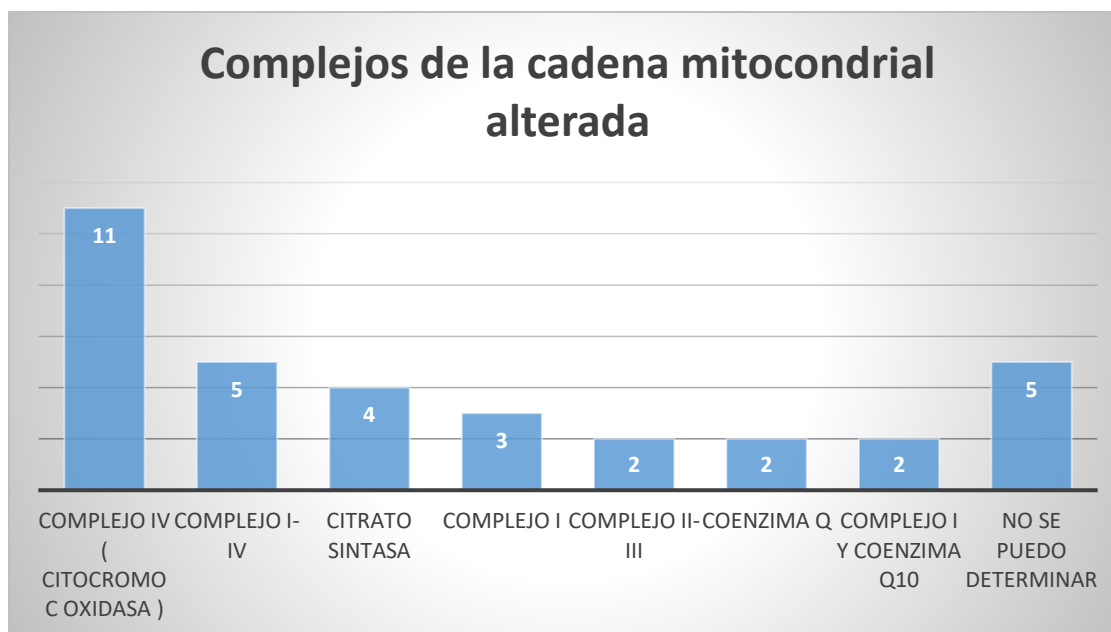


7.11 Las citopatías mitocondriales fueron los diagnósticos más frecuentes con 34 pacientes, 13 (38%) fueron sindrómicas, distribuidas de la siguiente forma: Síndrome de Leigh 7/13, El síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a evento vascular cerebral (**MELAS**) 6/13 y 21 (62%) no sindrómicas. El complejo de la cadena mitocondrial más afectado fue el complejo IV. **Tabla número 5 y gráfica número 8.**

Tabla Numero 5.

Citopatias Mitocondriales	N 13	Porcentaje
Sindrómicas	13 (38%)	
Síndrome de Leigh	7	
MELAS	6	
No Sindrómicas	21	(62%)

Gráfico número 8



Estudios de Neurofisiología

7.12 Los potenciales evocados visuales fueron realizadas en 15/75 (20%) de los pacientes de los cuales presentaron alteración en 8/15 (53%). Las alteraciones de la visual y el diagnostico etiológico específico se encontró que se presentaron en 2/5 con acidemia propiónica y 5/34 en citopatías mitocondriales. La alteración más frecuente es la dispersión del componente cortical para ambas patologías. **Tabla número 6.**

Tabla número 6.

Diagnóstico Definitivo	Vía Visual	Proporción
Citopatías Mitocondriales	Afección de la vía en forma bilateral por dispersión del componente cortical.	5/34 (14.7%)
Acidemia Glutárica	Alteración G IV por dispersión temporal del componente cortical en forma bilateral	1/6 (17%)
Acidemia Propiónica	Severa dispersión de la respuesta. Dispersión de la respuesta cortical de forma bilateral.	2/5 (40%)

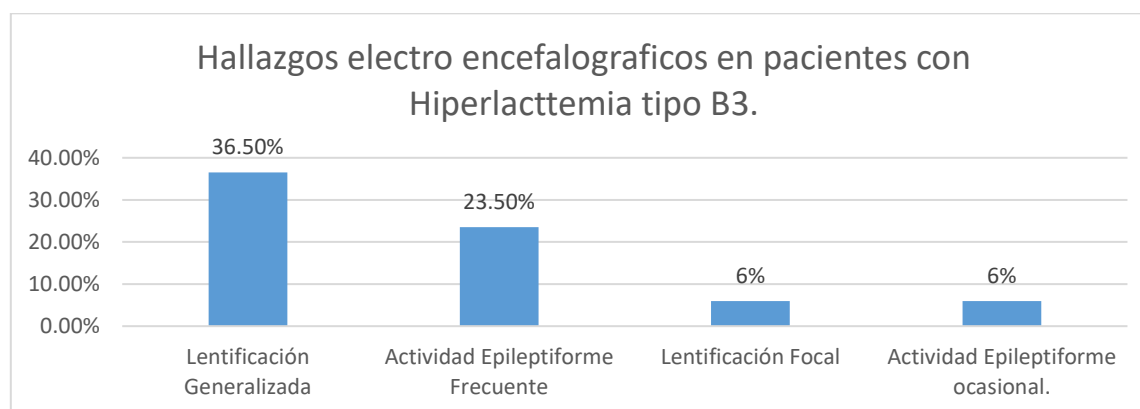
7.13. Los potenciales auditivos evocados de tallo se realizaron en 16/75 (21%), 11/16 (69%) fueron anormales. Se encontró alteración en 4/6 de los pacientes con acidemia glutárica y en 5/34 de pacientes con citopatías mitocondriales. La afección más frecuente es la Hipoacusia profunda por dispersión del componente cortical, para ambas enfermedades. **Tabla número 7.**

Tabla número 7.

Diagnóstico Definitivo	Vía Auditiva	Proporción
Citopatías Mitocondriales	Hipoacusia profunda bilateral	5/34 (14.7%)
Acidemia Metilmalónica	Hipoacusia Bilateral	1/11 (9%)
Acidemia Glutárica	Hipoacusia Bilateral Profunda	2/6 (33.3%)
	Hipoacusia Bilateral a tonos medios	1/6 (16.6%)
	Dispersión	1/6 (16.6%)
Acidemia Propiónica	Hipoacusia severa bilateral para tonos agudos	1/5 (20%)

7.14. El electro encefalograma se realizó en 35/75 de los pacientes, de los cuales fue patológico en 31/35. El Hallazgos patológico más frecuente fue lentificación generalizada seguida de actividad epileptiforme frecuente. **Gráfico Numero 9.**

Gráfico Numero 9.



7.15. Se realizó resonancia magnética cerebral en 46/75 (61.33%). Donde se encontró atrofia cortico subcortical 12/34 (35%) seguido de Hiperintensidades a nivel de núcleos de la base 8/34 (23.5%) para las Citopatías Mitocondriales. En la

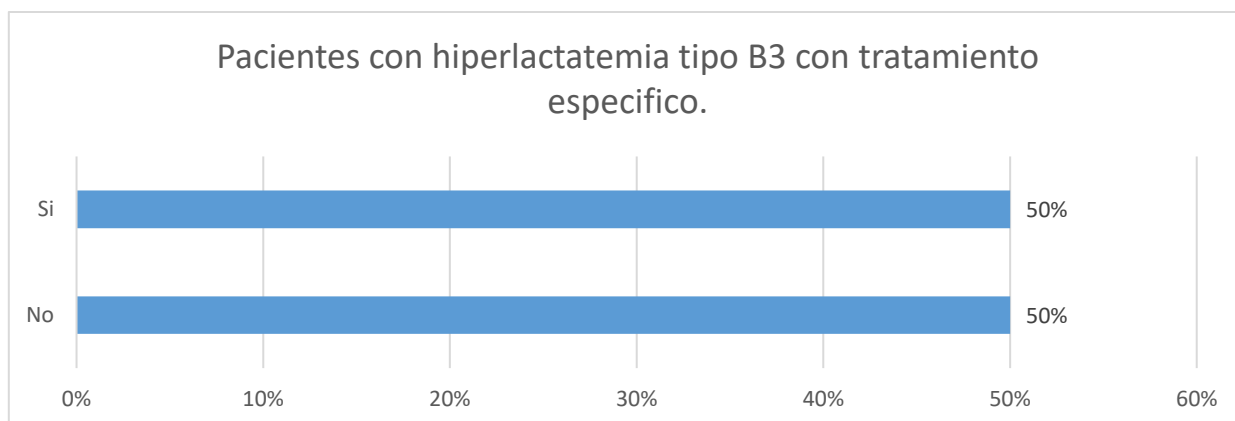
acidemia glutárica el hallazgo más común fue la atrofia cortico – subcortical y opérculos amplios. En acidemia propiónica el hallazgo más frecuente fue la atrofia cerebral cortico – subcortical e Hiperintensidades de sustancia blanca. Enfermedad con Orina de Jarabe de Arce con pérdida de la inter fase gris /blanca, con atrofia cortico - subcortical. **Tabla número 8.**

Tabla número 8.

Hallazgos por Resonancia magnética							
Diagnostico	Atrofia cortico-subcortical	Hiperintensidades en ganglios basales.	Hiperintensidades a nivel de sustancia blanca.	Hiperintensidades en sustancia gris.	Atrofia Opercular	Atrofia Hipocam-pal	Edema Cerebral
Citopatías mitocondrial-es N-34	12/34 (35%)	8/34 (23.5%)	6/34 (18%)	6/34 (18%)	-----	-----	-----
Acidemia glutárica N-6	2/6 (34%)	1/6 (17%)	1/6 (17%)	2/6 (34%)	1/6 (17%)	-----	-----
Acidemia Propiónica N-5	2/5 (40%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	-----	-----	-----
Orina con olor a jarabe de arce N-3	1/3 (33.3%)	-----	-----	-----	-----	-----	1/3 (33.3%)
Acidemia Metil-Malónica N-11	-----	-----	-----	-----	-----	1/11 (9%)	-----
	17	10	9	9	1	1	1

7.16. Con respecto a le tratamiento de las enfermedades englobadas en Hiperlactatemia tipo B3, solo el 50% tuvo un tratamiento específico, en el otro 50% solo se proporcionó tratamiento sintomático de sostén. **Gráfico número 10.**

Gráfico número 10.



8. Discusión

El objetivo es hacer una descripción de las características clínicas, epidemiológicas y de imagen de los pacientes con hiperlactatemias tipo B3 evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2009 a diciembre del año 2019.

En cuanto a las características demográficas más significativas la literatura reporta que no hay prevalencia clara en general entre sexo entre las poblaciones, ni edades sobre todo en población pediátrica. Así mismo si bien este grupo de enfermedades individualmente son raros, colectivamente son comunes con una incidencia general de más de 1: 1,000. En este estudio se encontró que el 52% de los pacientes correspondía al sexo femenino que parece corresponder a lo reportado en la literatura. El grupo etario en el cual se presentan las primeras manifestaciones clínicas es variable en este estudio fue más frecuente en menores de 1 año con una mediana de 5 meses, así como el tiempo de inicio de los síntomas y el diagnóstico tuvo una mediana de 6 meses.⁶

Se ha demostrado que la prevalencia de la enfermedad en la zona geográfica a la que pertenezca el paciente y factores genéticos aumentan el riesgo de desarrollo de algunas enfermedades que cursan con hiperlactatemias tipo B3, esta debido a que la mayoría de los errores innatos del metabolismo se heredan de manera autosómica recesiva por lo que los antecedentes familiares de enfermedades neurológicas, así como consanguinidad o endogamia se investigaron en el estudio. No hubo una zona geográfica mayor significativa que otra para las distintas enfermedades, sin embargo, se encontró una alta frecuencia de antecedentes de enfermedades neurológicas, y con menos frecuencia, pero en número importante de antecedentes de endogamia y/o consanguinidad.⁶

Los niveles de lactato más frecuentes fueron entre 2 – 5 mmol/L. El rango de hiperlactatemia tuvo un mínimo de 2 mmol/L, y un máximo de 22 mmol/L, la moda fue 2 mmol/L, con mediana de 4 mmol/L para todas las patologías, sin embargo, las

concentraciones más elevadas fueron para las citopatías mitocondriales. Lo cual es similar a lo encontrado en la literatura. La valoración de lactato sanguíneo constituye una excelente herramienta para orientar el ejercicio diagnóstico, fundamentalmente si se trata de indagar la causa de una acidosis metabólica no justificada según el monitoreo de gases arteriales.²¹

Con respecto a las manifestaciones clínicas, las características clínicas de los EIM de presentación aguda son secundarias al efecto de toxicidad por acumulación del sustrato, déficit energético por disminución del producto o por compromiso funcional de moléculas complejas. El síntoma más frecuente descritos fueron los vómitos incoercibles, lo cual es similar a lo encontrado en la literatura internacional, destacando que esto puede llevar al paciente a otras comorbilidades sobre todo de alteraciones antropométricas por desnutrición. Las alteraciones antropométricas encontradas fueron las alteraciones en peso y talla, las cuales se relacionan a detención del crecimiento y desarrollo por la afectación multisistémica de las patologías encontradas.^{3 8}

Unos de los signos neurológicos más frecuentes sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad es la letargia que puede acompañarse de otros signos de disfunción del sistema nervioso central como crisis epilépticas, alteraciones del tono muscular, edema cerebral y hemorragias intracraneales. También se debe tener en cuenta que dichas alteraciones metabólicas y neurológicas puede llevar a cuadros encefalopáticos, lo cual no podemos afirmar en nuestro estudio ya que en muchas ocasiones no fue descrito y debido a la característica retrospectiva del estudio no podemos afirmarlo sin embargo se encontró que el dato más frecuente encontrado en el electroencefalograma fue lentificación generalizada como probable dato de encefalopatía.³

Las manifestaciones clínicas sindrómicas asociadas con afección del sistema nervioso central, más frecuentes en orden de frecuencia fue el retraso global del neuro desarrollo/ discapacidad intelectual con el 70.7%, seguido de síndrome regresivo en 41%, síndrome dismórfico en 21.33%. Lo cuales es similar a los descrito en estudios previos^{3, 31}

La regresión del neurodesarrollo se encontró el mayor porcentaje en las citopatías mitocondriales. Si bien la regresión del neuro desarrollo es reportado como frecuente en las citopatías mitocondriales el amplio abanico de alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial, condiciona cuadros heterogéneos englobados bajo la denominación de enfermedades mitocondriales, reservándose el término citopatías mitocondriales para disfunciones de la cadena respiratoria mitocondria. Cuanto mayor es la heteroplasmia para una mutación de ADNmt, mayor es la disminución de la función mitocondrial y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con citopatías mitocondrial a menudo tienen disfunción en múltiples sistemas de órganos que resulta en la ya conocida heterogeneidad en los fenotipos clínicos y pronósticos.^{33 32 34}

La epilepsia se presentó en 35% de los pacientes, siendo la clasificación más frecuente las crisis epilépticas focales motoras y focales con evolución a bilateral, sin embargo, en el EEG el hallazgo más frecuente fue la lentificación generalizada. Las formas de presentación multisistémica son muy variadas y van desde manifestaciones inespecíficas hasta síntomas cardíacos, hepáticos, digestivos, renales y hematológicos. Esto es congruente con lo encontrado en nuestro estudio, donde las alteraciones de laboratorios asociadas con orden de frecuencia fueron hiperamonemia con 51.35%, hipertransaminasemia con 46.67%, alteración en función hematológica en 36%, alteración en función renal en 24%. Indicativo de disfunción hepática, renal y hematológico como principales acompañantes. Esto es más evidente en acidemia orgánicas y sobre todo en el grupo neonatal. En el grupo neonatal lo más característica son la acidosis metabólica, la hiperamonemia y la hipoglicemia, las cuales se relacionan con la presentación de encefalopatía aguda de origen metabólico ^{3, 20}.

Las Hiperlactatemia tipo B3 son el tipo de acidosis láctica en la que se produce por defectos enzimáticos congénitos que afectan al metabolismo del piruvato y del lactato, las etiologías son variables en frecuencia de acuerdo a las localizaciones geográficas, en nuestro estudio las etiologías encontrada con hiperlactatemia tipo B3, fue en orden de frecuencia: citopatías mitocondriales 45 %, la acidemia metilmalónica 15%, acidemia glutárica 8%, acidemia propiónica 7%, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce 4%, Otros 21%. Dentro de las citopatías mitocondriales se encontró que la mayoría fueron no sindrómicas con 21(68%) y 13 (32%) sindrómicas, donde 7 correspondieron a síndrome de Leigh y 6 a síndrome de MELAS. ⁸

En esta serie se identificaron alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial, el complejo IV es el más comúnmente afectado esto es similar a lo reportado en la literatura. Si bien existen una serie de síndromes clínicos bien definidos, su característica principal es la heterogeneidad en sus manifestaciones, que viene en parte condicionada por los fenómenos de heteroplasma, segregación mitótica y efecto umbral, de tal modo que cada tejido requiere un determinado porcentaje de mitocondrias afectadas para que se exprese el proceso. Esto se refleja en que una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos, un mismo fenotipo clínico puede obedecer a anomalías bioquímicas o moleculares diferentes, la severidad de la afectación clínica no se correlaciona con la intensidad del déficit bioquímico y que un órgano bioquímica y molecularmente afectado, aunque clínicamente silente en un momento determinado, puede manifestar su disfunción con la evolución del proceso. Así como el continuo descubrimiento de nuevas expresiones clínicas y de nuevos fundamentos genético-moleculares. ^{31 32}

Los estudios de potenciales evocados visuales y auditivos se hicieron en una proporción baja en esta serie por lo que establecer conclusiones serias inapropiado sin embargo las alteraciones de la vía visual y el diagnóstico etiológico específico, se encontró con mayor porcentaje en la acidemia propiónica en 40% y las citopatías mitocondriales con 15. La afección más frecuente es la dispersión del componente

cortical para ambas patologías. En las acidemias propiónica las manifestaciones pueden presentarse más tardíamente y a cualquier edad, es decir en la infancia, o incluso más tarde con un cuadro clínico más heterogéneo.²⁷

Los hallazgos en el RM cerebral, se encontró como hallazgos más frecuente atrofia cortico subcortical seguido de hiperintensidades a nivel de núcleos de la base para las citopatías mitocondriales, en la acidemia propiónica el hallazgo más frecuente fue la atrofia cortico – subcortical y opérculos amplios. En acidemia propiónica el hallazgo más frecuente fue la atrofia cerebral cortico – subcortical e hiperintensidades de sustancia blanca. En lo que respecta a la acidemia glutárica la presentación clínica es heterogénea y puede ser agrupados en tres formas, tanto la gravedad como el curso clínico no está relacionada con el gen afectado del cual dependerán sus hallazgos por imagen.²⁵

En nuestro estudio el 50% del paciente tuvieron un tratamiento específico. Algunos de los errores del metabolismo son susceptible de tratamiento mediante restricción dietética y con tratamiento temprano no así especialmente para las citopatías mitocondriales, donde no hay tratamientos efectivos o modificadores de la enfermedad disponible. En cambio, las opciones terapéuticas existentes se centran en manejo sintomático de las manifestaciones de la enfermedad, ayudando para mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{30 34}

9. Conclusiones

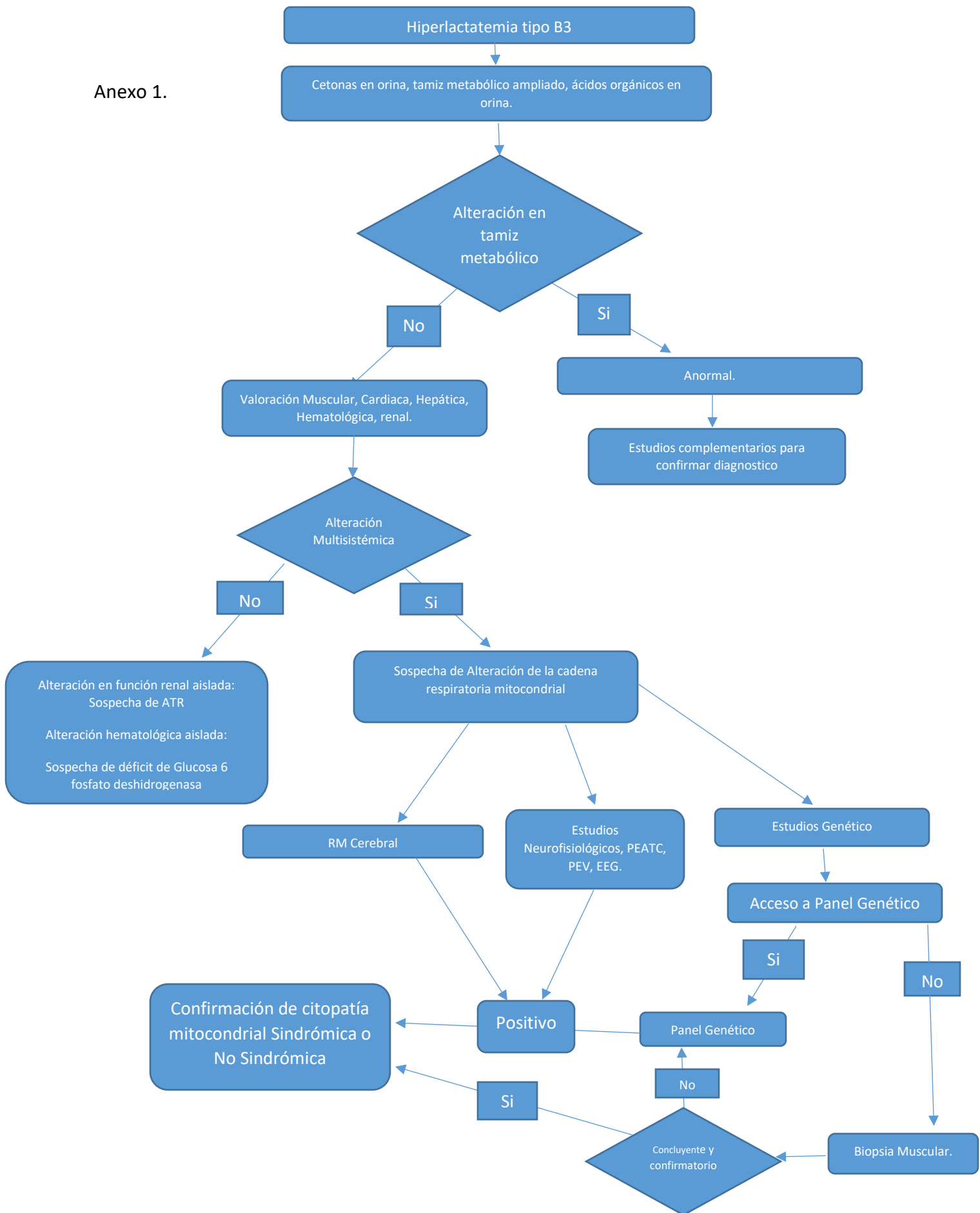
1. Las enfermedades dentro de las hiperlactatemias tipo B3 son variadas y heterogéneas, las más frecuentes encontrada en nuestro estudio fueron las citopatías mitocondriales, seguidas de la acidemias orgánicas y dentro de ellas la acidemia metilmalónica.
2. En general no hay una predominancia de sexo y edad en común para las enfermedades dentro del grupo de las hiperlactatemias tipo B3 sin embargo se encontró que la mayoría inician su cuadro en los primeros meses de vida.
3. En relación a zonas geográficas y antecedentes familiares de enfermedades no se encontró una zona geográfica significativa para las enfermedades, pero si se encontraron antecedentes familiares importantes de enfermedades neurológicas, así como endogamia/consanguinidad.
4. Los niveles de lactato no se correlacionaron con ninguna patología en especial sin embargo los niveles más altos se encontraron en las citopatías mitocondriales lo cual demuestra la heterogeneidad ya conocida de dicha enfermedad.

5. La presentación clínica neurológica más frecuente fue el retraso en el neuro desarrollo/ Discapacidad Intelectual seguido de la regresión del neurodesarrollo en general para todas las patologías.
6. Las lesiones de la visual y el diagnostico etiológico específico, se encontró con mayor porcentaje en la acidemia propiónica y en las citopatias mitocondriales. La afección más frecuente fue la dispersión del componente cortical para ambas patologías.
7. Los hallazgos por imagen fueron inespecíficos y diversos en todas las patologías siendo el hallazgo más frecuente la atrofia cortico- subcortical.

10. Anexos

Anexo 1. Aproximación diagnóstica con estudios complementarios específicos de hiperlactatemia tipo B3.

Anexo 1.



11. Bibliografía

1. Jeffrey A, Nicolaos E, Julie R. Disorders of Fluids and Electrolytes, Lactic Acidosis. N Engl J Med December 11, 2014; Vol 371; 24.
2. Nguyen B, Rivers E, Knoblich B, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler J, Tomlanovich M. Crit Care Med 2004; Vol. 32, No. 8.
3. Blohm E, Lai J, Neavyn M. Drug-induced hyperlactatemia. Clinical Toxicology, 2017; Vol. 55, no. 8, 869–878.
4. Vernon C, LeTourneau J L, Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis Crit Care Clin 26 (2010) 255–283.
5. Mora L, Suárez F. Aproximación diagnóstica de los errores innatos del metabolismo en la unidad de cuidado intensivo neonatal: acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia. Revista Biosalud 2017; 16(2): 83-95.
6. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Patel D. R., & Kanungo, S. (2018). Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Annals of translational medicine*, 6(24), 469. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.34>.
7. Dueñas C, Ortiz G, Mendoza R, Montes L. El papel del lactato en Cuidado Intensivo. Revista Chilena de Medicina Intensiva 2016; Vol 31(1): 13-22.
8. Levy B. Lactate and shock state: The metabolic view. Curr Opin Crit Care 2006; Vol 12:315–321.
9. Max Trigo-Madrid M, Díaz-Gallardo J, Mar-Aldana R, Ruiz-Ochoa D, Moreno-Graciano C, Martínez-Cruz P, Herrera-Pérez L, Torre-García O. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. Acta Pediátr Mex 2014; 35:448-458.
10. Matthew C. Early Identification of Shock in Critically Patients. Emerg Med Clin N Am 28 (2010) 57–66.
11. Chávez-Ocaña S, Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. Rev Hosp Jua Mex. 2018;85(3):159-167.

12. RAIMANN B, ERNA. (2008). Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. *Revista chilena de pediatría*, 79 (Supl. 1), 92-95.
13. Lavery R, Livingston D, Bartholomew J, Sambol J, Slomovitz B, Siegel J. The Utility of Venous Lactate to Triage Injured Patients in the Trauma Center 2000 by the American College of Surgeons. Elsevier Science Inc. Vol. 190, No. 6, June 2000.
14. Levy B¹, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A . Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*. 2000 Jan;28(1):114-9.
15. Vernon C, LeTourneau J L, Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis *Crit Care Clin* 26 (2010) 255–283.
16. Heredero Valdés Maia, Mena Miranda Vivian R., Riverón Corteguera Raúl L. Acidosis láctica: algunas consideraciones. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2000 Sep [citado 2019 Sep 28]; 72(3): 183-193. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312000000300004&lng=es.
17. Ronco R. Lactato sérico como marcador pronóstico en niños gravemente enfermos: ¿un problema de producción o de clearance? *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:271-2.
18. Pallarés Querol E, Migueláñez Díaz M, Rubí Cervino J, Ripoll Sevillano E, Martínez Pardo M. Acidosis láctica en pediatría. *QUÍMICA CLÍNICA* 2002; 21 (4) 280-284.
19. Barrial Moreno J, Facenda Mederos A, Bravo Pérez L, Maciques Rodríguez, R, Gell Aboy. La lactatemia como pronóstico inmediato de supervivencia en la cirugía cardiovascular pediátrica a corazón abierto. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. [revista en la Internet]. 2009 [citado 2019 Sep 28]; 2009;8(1). Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180414030008>.
20. Garcia-Pachon E, Soler-Sempere M, Grau-Delgado J, Zamora L, Baeza-Martinez C, Padilla-Navas C. Hiperlactatemia en pacientes hospitalizados por asma. Frecuencia e implicaciones clínicas. *Medicina (Buenos Aires)* 2019; 79: 6-10.
21. Quintana F, Pezzani M, Orozco R, Dreyse J, Soto L, Regueira T. Acidosis láctica asociada a metformina. Caso clínico. *Rev. méd. Chile* [Internet].

2017 Ago [citado 2019 Sep 28]; 145(8): 1072-1075. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000801072&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000801072>.

22. MARTÍN SÁNCHEZ M, LEGARDA TAMARA M, DALMAU SERRA J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. *BOL PEDIATR* 2007; 47: 111-115.
23. Vernon H. Inborn Errors of Metabolism- Advances in Diagnosis and Therapy. *JAMA Pediatrics*. [accedido del Internet] Published online June 15, 2015. [Citado el 01/03/2020]. Disponible en <http://archpedi.jamanetwork.com/> by a University of Manitoba User on 06/23/2015.
24. Meltem Koca, Abdulsamet Erden, Berkan Armagan, Alper Sari, Fatih Yildiz, Sevim Ozdamar, Umut Kalyoncu & Omer Karadag. Two cases of glutaric aciduria type II: ¿how to differentiate from inflammatory myopathies?
25. Chávez-Ocaña S, Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(3): 159-167.
26. Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C. *et al.* Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* **9**, 130 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>.
27. Freeze, Hudson H et al. "Neurology of inherited glycosylation disorders." *The Lancet. Neurology* vol. 11,5 (2012): 453-66. doi:10.1016/S1474-4422(12)70040-6.
28. Blanco-Barca O, Gómez-Lado C, Rodrigo-Sáez E, Curros-Novos C, Briones-Godino P, Eirís-Puñal J, Castro-Gago M. Déficit de piruvato deshidrogenasa asociado a la mutación C515T en el exón 6 del gen E1 α . *Rev Neurol* 2006;43 (06):341-345.
29. Patel, Kavi P et al. "The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients." *Molecular genetics and metabolism* vol. 105,1 (2012): 34-43. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.032.
30. Blackburn, P. R., Gass, J. M., Vairo, F., Farnham, K. M., Atwal, H. K., Macklin, S., Klee, E. W., & Atwal, P. S. (2017). Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The application of clinical genetics*, 10, 57–66. <https://doi.org/10.2147/TACG.S125962>.

31. De Barcelos IP, Emmanuele V, Hirano M. Advances in primary mitochondrial myopathies. *Current Opinion in Neurology*. 2019 Oct;32(5):715-721. DOI: 10.1097/wco.0000000000000743.
32. Jesús Eirís Puñal, Carmen Gómez Lado, Manuel Oscar Blanco Barca, Manuel Castro-Gago. Enfermedades mitocondriales, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15-enfmitocon.pdf>.
33. El-Hattab, Ayman W, and Fernando Scaglia. "Mitochondrial cytopathies." *Cell calcium* vol. 60,3 (2016): 199-206. doi: 10.1016/j.ceca.2016.03.003.
34. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):943-953. doi:10.1007/s13311-018-00674-4.
35. Naviaux, R.K., Nyhan, W.L., Barshop, B.A., Poulton, J., Markusic, D., Karpinski, N.C. and Haas, R.H. (2001), Mitochondrial DNA polymerase γ deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann Neurol.*, 45: 54-58. doi:[10.1002/1531-8249\(199901\)45:1<54::AID-ART10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199901)45:1<54::AID-ART10>3.0.CO;2-B).