



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

“PREVALENCIA DE ERRORES DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA”

Que presenta:

Dra. Angélica Adriana Gutiérrez Rubio

Para Obtener el Título de:

Neurología Pediátrica

Tutor de tesis:

Dr. Francisco Miguel Mercado Silva

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Tesista

Angélica Adriana Gutiérrez Rubio

Médico residente de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México.

Teléfono: 3318093743 Matrícula: 991433226

Correo electrónico: yiyi_angy@yahoo.com

Director de Tesis

Dra. Francisco Miguel Mercado Silva

Médico Pediatra Neurólogo, Profesor Titular de Neurología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. CP 44340, Guadalajara Jalisco.

Teléfono: 36683000 Extensión: 31699 Matrícula: 9298754

Correo electrónico: fcomercado@megared.net.mx

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	7
II.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES,.....	13
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA,.....	43
IV.	JUSTIFICACION,.....	43
V.	OBJETIVOS,.....	45
VI.	MATERIAL Y METODOS,	45
	a) Tipo de estudio,	45
	b) Universo de estudio y lugar de trabajo,	45
	c) Cálculo de la muestra,	46
	d) Criterios de selección,	46
	e) Variables del estudio,	47
	f) Definición de variables,	47
	g) Operacionalización de las variables,	49
	h) Desarrollo de estudio o procedimientos,	49
	i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos,	49
VII.	ASPECTOS ÉTICOS,	50
VIII.	RECURSOS HUMANOS Y TECNOLOGICOS,	51
IX.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES,	52
X.	RESULTADOS,	53
XI.	DISCUSION,	58
XII.	CONCLUSIONES,	60
XIII.	REFERENCIAS,	62
XIV.	ANEXOS,.....	64
	1 Hoja de recolección de datos	
	2 Consentimiento bajo información	
	3 Carta confidencialidad	

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADNm: ácido desoxirribonucleico mitocondrial

ADNn: ácido desoxirribonucleico nuclear,

ARNr: ácido ribonucleico ribosomales

ARNt: ácido ribonucleico de transferencia

ATP: adenosín trifosfato

CoQ10: coenzima Q 10

CPEO: oftalmoplejía externa progresiva crónica (del inglés chronic progressive external ophtalmoplegia),

CRM: cadena respiratoria mitocondrial

dB: decibeles

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales versión V

ECRM: enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial.

EEG: Electroencefalograma

EM: Enfermedades mitocondriales

EMG: electromiografía

et al: procede de la expresión latina et alii, que significa 'y otros

etc.: etcétera

FC: frecuencia cardiaca

FDG: fluor-2-dioxi-D-glucosa marcada

gr: Gramos

HSP: promotor de cadena pesada

IV: intravenosa

LCR: líquido cefalorraquídeo

LSP: promotor de cadena ligera

MEG: Magnetoencefalografía.

MELAS: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías

MERRF: síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas, denominado MERRF por sus siglas en inglés (myoclonic epilepsy with ragged red fibers)

NAA: N-acetil-aspartato

NAD: nicotinamida adenina dinucleótido

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleotido Hidruro

NREM: etapa de sueño no REM

°C: grados centígrados

OXPPOS: fosforilación oxidativa mitocondrial

pb: pares de bases

PDH: piruvato deshidrogenasa

PESS: potenciales evocados somato sensoriales

PET: Tomografía por emisión de positrones.

REM: sueño de movimientos oculares rápidos (del inglés Rapid eye movement)

RMe: Resonancia magnética con espectroscopia.

RMf: Resonancia magnética Resonancia magnética funcional

RRF Fibras rojo rasgadas (del inglés ragged-red fibers).

SDH: succinatodeshidrogenasa

SNC: sistema nervioso central

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único

TAC: Tomografía axial computarizada

TEA: trastorno de espectro autista

TORCH: toxoplasma, rubeola citomegalovirus y herpes virus.

I. RESUMEN.

“PREVALENCIA DE ERRORES DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA”

Antecedentes.

En los últimos años, ha habido una considerable especulación de que la variación mitocondrial puede desempeñar un papel en los trastornos del espectro autista. Un buen porcentaje de pacientes con autismo presenta marcadores de un metabolismo energético mitocondrial irregular, como niveles elevados de lactato, piruvato y alanina en la sangre, orina y/o líquido cerebroespinal, al igual que deficiencia de carnitina sérica.

Trastorno de espectro autista: como enfermedad no existe, por tanto, se acepta el diagnóstico clínico cuando cumple los criterios diagnósticos se ajustan a los dictados por el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales versión V, en el cual se incluye: déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social; patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana; el conjunto de los síntomas limitan y alteran el funcionamiento diario; y estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo.

MITOCONDRIA Y AUTISMO.

Las mitocondrias son organelas subcelulares citoplasmáticas con doble membrana que se encuentran prácticamente en todas las células eucariotas y cuya función principal es la de llevar a cabo el metabolismo oxidativo con la consiguiente producción de energía en forma de ATP. En este proceso, conocido como fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), participan una serie de complejos enzimáticos. Además, estas organelas están implicadas también en la biosíntesis de otros componentes celulares: pirimidinas, aminoácidos, fosfolípidos, nucleótidos, ácido fólico, hemo, urea y una gran variedad de metabolitos.

Ames (2000), Erecinska et al., (2004) y Kann y Kovács, (2007) encontraron que en el sistema nervioso central (SNC), el suministro de energía es fundamental en una amplia gama de funciones celulares. De hecho, el SNC, que representa solo el 2% del peso corporal total, consume alrededor del 20% del oxígeno inspirado en reposo.

Como la mayor parte del ATP neuronal se genera por la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), las neuronas dependen fundamentalmente del metabolismo de la energía mitocondrial y del suministro de oxígeno para ejecutar los procesos complejos de neurogénesis, neurotransmisión y plasticidad sináptica.

Ante la sospecha de una enfermedad que obedece a la falla en la producción de energía mitocondrial, el estudio metabólico inicial se orientará a la demostración de una alteración en el estado de oxidorreducción plasmática, evidenciable en la mayoría de los casos. Incluirá:

- a) Determinación de ácido láctico y pirúvico en sangre y, eventualmente, en especial si predomina la afectación del SNC, en LCR. Una muestra aislada normal en ayunas no descarta una disfunción mitocondrial y es preferible la valoración del comportamiento del ácido láctico tras maniobras de provocación.
- b) Relación láctico/pirúvico. Indicador del estado redox citoplasmático. Un valor inferior a 20 puede indicar defectos a nivel del complejo piruvato deshidrogenasa o de las enzimas gluconeogénicas, mientras que un cociente sostenidamente elevado (mayor de 20 y especialmente de 25) sugerirán una deficiencia de piruvato carboxilasa o un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial.
- c) Relación hidroxibutirato/acetoacetato. Indicador del estado redox intramitocondrial; su elevación también será indicativa de disfunción mitocondrial.
- d) Concentración plasmática de carnitina y sus fracciones. Un incremento en la forma esterificada con descenso de la forma libre puede ser reflejo de un deficiente metabolismo intramitocondrial de los ácidos grasos.
- e) Cuantificación de aminoácidos en sangre. Una alanina elevada en sangre y/o LCR se encuentra en especial en los déficits de PDH.

f) Ácidos orgánicos en orina. Puede poner de manifiesto la existencia de aciduria dicarboxílica. Las pruebas de confirmación diagnóstica tienen un doble objetivo, 1) la demostración del defecto enzimático (déficit aislado o combinado de complejos de la CRM, déficit de piruvato deshidrogenasa o piruvato carboxilasa) y 2) despistaje genético molecular de mutaciones, deleciones o depleción del ADNmt y de las alteraciones que se evidencien en el ADNn.

LACTATO.

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 piruvato deshidrogenasa, defectos de la oxidación de ácidos grasos). También se pueden encontrar elevaciones en la concentración de lactato debidas a dificultades en la extracción de la muestra, muy frecuentes en los pacientes pediátricos.

Una concentración de lactato aislada dentro de los límites de referencia no excluye la existencia de una enfermedad mitocondrial de carácter primario.

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.

En aquellas enfermedades mitocondriales en las que existe afectación neurológica resulta también de gran utilidad la determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observa que el lactato está mucho más elevado en el LCR que en el plasma de estos pacientes, con concentraciones superiores a 4 mmol/ L. El lactato del LCR se considera que procede de la glucólisis de las células cerebrales más que del paso del mismo desde el plasma a través de la barrera hematoencefálica y sería un indicador del metabolismo

cerebral. La prueba de ayuno controlado representa una primera aproximación al estudio de las glucogenosis. La presencia de hipoglucemia y acidosis láctica tras un periodo de ayuno sugiere la presencia de una enfermedad de depósito del glucógeno.

En 1985, Coleman y Blass fueron los primeros en publicar la asociación entre autismo y acidosis láctica en cuatro pacientes muy heterogéneos con trastorno generalizado del desarrollo (TGD), los autores sugerían una posible disfunción metabólica energética con afectación de la vía de degradación de los hidratos de carbono. Posteriormente, Coker en 1991 y Dotti en 1993 describieron la presencia de anomalías mitocondriales en niñas con síndrome de Rett. Los hallazgos de estos autores incluían la presencia de alteraciones mitocondriales ultraestructurales en los estudios de microscopía óptica y electrónica y la presencia de una deficiente función de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial con distintos complejos afectados y con grados muy variables de afectación. Sin embargo, el descubrimiento de las mutaciones del gen MECP2 como causa principal del síndrome de Rett relegó al olvido la hipótesis de disfunción mitocondrial en estas pacientes, y se sugirió que estas anomalías del metabolismo energético serían alteraciones secundarias.

En 1998, Lombard especuló con la posibilidad de que el autismo fuera la consecuencia de una disfunción mitocondrial derivada de una alteración de la fosforilación oxidativa neuronal en el sistema nervioso central (SNC). Este autor apoyaba su hipótesis en la alta incidencia de acidosis láctica y deficiencia de carnitina en sangre que encontraba entre sus pacientes autistas.

Oliveira et al, analizaban los resultados de las pruebas complementarias y las etiologías asociadas en 120 pacientes autistas. En un 76% de ellos, el diagnóstico fue de autismo típico o no sindrómico, y en el 24% restante se trataba de un autismo atípico o sindrómico. Hasta en un 20% de los pacientes en los que se realizaron estudios metabólicos se evidenció un aumento de las cifras de lactato en sangre, presentando hasta un 82% de éstos un aumento de las cifras del cociente lactato/piruvato. En cinco de los 11 pacientes (45%) en los que se realizaron estudios de función mitocondrial en biopsia muscular, se encontró un defecto metabólico definido con alteración de los complejos I, IV y/o V de la CRM. El hallazgo de patología mitocondrial en cinco de los 69 pacientes autistas en los

que se realizaron estudios metabólicos (7,2% de esta población) hizo sugerir a estos autores que la etiología mitocondrial es una de las más frecuentemente implicadas en el autismo sindrómico, aunque probablemente esté infra diagnosticada.

Sin embargo, Lerman-Sagie et al (2004) sugieren que la asociación entre errores mitocondriales y autismo es muy rara y como casuística es insignificante, dado que se trata de un trastorno multifactorial.

Poling et al. realizaron en (2006) una revisión de 159 niños con semiología de TEA, analizando los resultados del perfil metabólico básico de enfermedad mitocondrial en ellos y comparándolos con un grupo control de 94 niños de edades similares con trastornos neurológicos distintos del TEA. En esta serie, destaca que hasta un 47% de los niños con TEA presentaba anomalías inespecíficas de lactato y/o creatina-fosfocinasa en sangre, por lo cual los autores sugerían la necesidad de realizar con más frecuencia estudios de función mitocondrial en niños autistas.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la prevalencia de errores de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Enunciar las alteraciones en los marcadores bioquímicos con las que se sospecha el error de la cadena respiratoria mitocondrial.
2. Describir los cambios en los marcadores bioquímicos y la respuesta clínica al tratamiento establecido, una vez que se estableció el tratamiento de error de la cadena respiratoria mitocondrial.
3. Analizar las características sociodemográficas en los pacientes con autismo y sospecha de errores de la cadena respiratoria mitocondrial.

Material y métodos

Diseño de estudio: Descriptivo retrospectivo; **Lugar:** Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital de pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social; **Población:** Pacientes de ambos sexos entre 2 a 16 años portadores de trastorno de espectro autista

(no sindrómico) a los cuales se les realizaron estudios paraclínicos por sospecha de presencia de error en la cadena respiratoria mitocondrial y se documentó, alteración en estos marcadores.

Desarrollo del estudio y procedimientos

Realizaremos la búsqueda en expedientes físicos o electrónicos de pacientes menores de 15 años 11 meses y 29 días que tengan diagnóstico de trastorno de espectro autista y que se les hubiera realizado pesquisa de alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, mediante estudios paraclínicos (determinación sérica de lactato), en un periodo del 2015 al 2019.

Experiencia de grupo: los participantes en el proyecto de investigación cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos y publicaciones.

Tiempo a desarrollarse: desde el desarrollo del protocolo, recolección de información y análisis se espera completar en 8 meses.

II. MARCO TEORICO

En los últimos años, ha habido una considerable especulación de que la variación mitocondrial puede desempeñar un papel en los trastornos del espectro autista. Debido a la ascendencia común y la herencia materna del ADNmt, la gran mayoría de los humanos puede ser asignada a un haplogrupo conocido que surgió durante las migraciones antiguas. Esta variación genética da como resultados conjuntos distintivos de cadenas de transporte de electrones mitocondriales humanas con capacidades diferentes para la producción de energía, la generación de radicales libres y la apoptosis. A pesar de la secuenciación inicial de la mitocondria en la década de 1980, la secuenciación mitocondrial completa de rutina ha sido prohibitivamente costosa y, por lo tanto, el complemento completo de la variación no se ha examinado rutinariamente en ninguna enfermedad.

Existen una serie de posibles mecanismos adicionales mediante los cuales la variación mitocondrial puede desempeñar un papel en el trastorno de espectro autista.¹

Un considerable porcentaje de pacientes con autismo presenta marcadores de un metabolismo energético mitocondrial irregular, como niveles elevados de lactato, piruvato y alanina en la sangre, orina y/o líquido cerebrospinal, al igual que deficiencia de carnitina sérica.²

Hoy en día existen pruebas sólidas de que las deficiencias en el metabolismo energético y la disfunción mitocondrial, incluyendo el metabolismo energético cerebral, perturbación del azufre y metabolismo de los aminoácidos, niveles altos de estrés oxidativo y deterioro de los procesos de metilación son más comunes en personas afectadas por el trastorno de espectro autista que en otros grupos, y esto podría desempeñar un importante papel patológico en como mínimo un subgrupo del trastorno.³

A pesar de que el autismo deteriora la producción de energía celular en el cerebro, se han encontrado niveles elevados de estrés oxidativo, al igual que niveles pronunciadamente bajos de glutatión y otros antioxidantes celulares en muchas otras regiones del genoma mitocondrial.

TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA.

A lo largo del tiempo, la denominación del proceso ha sufrido numerosos cambios. El término autismo aparece por primera vez en la monografía *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* redactada por Eugen Bleuler (1857–1939)⁴.

A finales de la Segunda Guerra Mundial aparecieron dos contribuciones importantes:

La primera es la de Léo Kanner (1894–1981) en cuyos trabajos, publicados desde 1943: el artículo *Autistic Disturbance of Affective Contact?* hasta 1956: *Early Infantile Autism?* describió, a partir del análisis de once casos observados en niños pequeños, esencialmente varones, un cuadro clínico caracterizado por la extrema precocidad de su aparición puesto que se manifiesta desde el primer año de vida; una sintomatología marcada por la inmovilidad del comportamiento (sameness o addicted to routine), la soledad (someness) y un retraso importante o una ausencia de la adquisición del lenguaje verbal⁴.

Finalmente, en un número no despreciable de casos el autismo de Kanner está asociado a la epilepsia, en un tercio de ellos, o a enfermedades neurológicas o genéticas conocidas, lo que ha conducido a distinguir un cuadro llamado "sindrómico" y otro "no sindrómico", según que esté aislado o forme parte de un conjunto más amplio. Se hablará también de autismo típico y de autismo atípico.

La otra contribución, contemporánea en el tiempo a la de Kanner, fue la de Hans Asperger (1906–1980), que publicó en 1944, en Viena, *¿Die Autistische Psychopathen in Kindersalter?* La fecha y el lugar de publicación, cuando Austria estaba todavía sometida al régimen nazi, hicieron que este trabajo sólo se conociera mucho más tarde, cuando Lorna Wing lo comentó en inglés y cuando el texto original se tradujo a otras lenguas⁴.

Kanner y Asperger, interrogados sobre una posible similitud entre los dos síndromes que describieron cada uno por su lado, estuvieron de acuerdo en decir

que se trataba de entidades nosológicas completamente diferentes a pesar de la referencia común a la psicopatología autística.

Rutter (1970) habla de tríada de empeoramiento social; para Wing serían síndromes autistas; Coleman y Gillberg les denominan desórdenes autistas; y la Asociación Americana de Psiquiatría (1994) habla, en principio, de trastornos profundos del desarrollo y, más tarde, de trastornos generalizados del desarrollo.

El trastorno de espectro autista como enfermedad no existe, ya que no tiene marcadores biológicos específicos, ni una fisiopatología que lo explique. Por tanto, se acepta que el autismo lo forma una constelación de síntomas derivados de una disfunción del sistema nervioso central (SNC), con gran variación en el grado de intensidad (trastornos del espectro autista). En la actualidad, el autismo se incluye dentro de los trastornos de espectro autista; y se podría definir como un trastorno del desarrollo mental, debido a una disfunción cerebral, cuyos criterios diagnósticos se ajustan a los dictados por el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales.⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de trastorno de espectro autista se basa en los criterios actuales descritos en el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, en su última versión V (2018)⁵:

A. Déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por todos los siguientes síntomas, actualmente o por los antecedentes:

1. Dificultades en reciprocidad socio-emocional; varían, por ejemplo, desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos, hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
2. Déficits en conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social; varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal o no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del

lenguaje corporal o déficits de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.

3. Dificultades para desarrollar, mantener y comprender la relación. Estas dificultades varían, por ejemplo, desde las dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas.

B. Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos dos de los siguientes síntomas (actualmente o por los antecedentes)⁵

1. Movimientos, utilización de objetos o hablar estereotipados o repetitivos (por. ej. estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de lugar de los objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).
2. Adherencia excesiva a rutinas, patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado o resistencia excesiva a los cambios (ej., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día)
3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (ej., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes)
4. Híper- o hipo-reactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno (ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación visual por las luces u objetos que giran).

C. Los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana (aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).⁵

D. El conjunto de los síntomas limitan y alteran el funcionamiento diario.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro autista con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un TEA y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.⁵

Comunicación.

La alteración de la comunicación afecta a las habilidades verbales y no verbales. Pueden tener un importante retraso en la adquisición del lenguaje o una ausencia total de él. Los pacientes que hablan no tienen la facultad para iniciar o mantener una conversación con otras personas, o tienen un lenguaje estereotipado, utilizan palabras repetitivas o hablan de forma idiosincrásica. Cuando se desarrolla el lenguaje, la prosodia es anormal, con una entonación, velocidad, volumen y ritmo inapropiados para la edad de desarrollo. También el lenguaje comprensivo se altera, y son incapaces de entender órdenes simples, bromas, o seguir instrucciones sencillas. El juego de los niños autistas es monótono, no imaginativo, y les falta la espontaneidad y variabilidad propias de la edad. No existe la imitación propia de la primera infancia y tienen actividades lúdicas fuera del contexto.⁶

Comportamiento, actividades e intereses.

Los niños con trastorno de espectro autista suelen tener unos patrones de comportamiento, actividades e intereses restringidos, estereotipados y repetitivos. Los intereses se limitan mucho, y los pacientes se preocupan de forma obstinada por actividades muy restringidas: pueden alinear una y otra vez los juguetes de la misma forma, o imitar repetidamente un tipo de comportamiento. Un niño con trastorno de espectro autista de poca edad puede presentar una rabieta, ocasionada por cambios mínimos en el ambiente, como puede ser el orden de sus juguetes o la colocación de unas cortinas nuevas en su habitación. Pueden mostrar actividades inflexibles, en forma de rutinas y rituales no funcionales, como seguir la misma ruta siempre en la casa o para ir al colegio. También pueden presentar estereotipias corporales, como aletear las manos o golpear repetitivamente en la mesa con un dedo; ritmos motores, como

balanceos del cuerpo, inclinarse o mecerse; y trastornos posturales, como andar de puntillas o adoptar posturas extrañas del cuerpo o de las manos. Los pacientes autistas parecen preocuparse de forma exagerada por ciertos objetos, como un botón, un pedazo de tela o una cuerda, y fascinarse por el movimiento, como dar vueltas de forma repetitiva a una moneda o la rueda de un coche, o abrir y cerrar puertas.⁶

SINTOMAS ASOCIADOS

Lenguaje.

El lenguaje siempre se afecta en los niños con trastorno de espectro autista y es la principal causa de consulta en la clínica diaria. Existe un trastorno semántico-pragmático, en el que se altera la comprensión y la producción del lenguaje. La comprensión se afecta siempre más que la producción, con grandes dificultades para contestar preguntas (¿cómo?, ¿cuándo?, ¿por qué?). En algunos casos (formas mixtas), la comprensión se afecta igual o menos que la expresión. En los casos más graves de autismo existe una agnosia auditiva verbal, con incapacidad para decodificar el código fonológico del lenguaje, al igual que los pacientes con síndrome de Landau-Kleffner; en estos casos, los niños sólo son capaces de aprender el lenguaje visual (gestos, signos, escritura).

Discapacidad intelectual.

Los niños con trastorno de espectro autista tienen unas habilidades cognitivas muy irregulares, que varían entre el retraso mental profundo hasta capacidades superiores. De todas formas, los niños autistas con capacidad intelectual intacta son incapaces de imaginar lo que una persona piensa o experimenta, y cómo su comportamiento lo percibe otra persona (teoría de la mente). El 65-88% de todos los casos de autismo tienen un déficit de cociente intelectual inferior a 70.⁶

Epilepsia.

Los pacientes con autismo tienen riesgo de padecer crisis epilépticas, que oscila entre el 30 y 40%, pero esta incidencia baja a la mitad, si se consideran sólo aquellas crisis que se inician en etapas precoces de la vida, mientras que la otra mitad comienza alrededor de la adolescencia. Los tipos de epilepsias más usuales son las crisis parciales complejas, con o sin generalización secundaria.

Los niños autistas con retraso mental y déficit motor tienen más riesgo de padecer epilepsia.

Otro problema es la detección de un síndrome de Landau-Kleffner (afasia adquirida-epilepsia) en pacientes autistas no verbales; sólo la práctica de un EEG de sueño nos puede dar el diagnóstico.⁷

Trastorno de integración sensorial.

Los pacientes con autismo suelen tener una incapacidad más o menos seria para responder a los estímulos sensoriales; pero este problema aparece como respuesta al déficit perceptual; es decir, es secundario a los defectos de atención, cognitivo o de motivación, más que al problema sensorial en sí. De todas formas, el trastorno autista puede asociarse a déficit sensoriales. El déficit auditivo de más de 25 dB aparece en el 20% de los niños con autismo típico. Los problemas visuales agudos pueden dificultar el diagnóstico, pero, generalmente, el 50% de los niños con TEA presentan trastorno de la refracción ocular o estrabismo.

En general, los niños autistas utilizan mejor sus habilidades visuales que las auditivas, y pueden memorizar visualmente con exactitud itinerarios y lugares. Muchos niños con TAE presentan la llamada defensa táctil, que se caracteriza por echarse hacia atrás cuando una persona intenta abrazarlos; sin embargo, les gusta que les hagan caricias o cosquillas⁷.

Algunos pacientes autistas con retraso mental agudo pueden presentar conductas autolesivas. Otros niños tienen respuestas anormales a los olores o a los sabores.⁷

Problemas motores.

Las anomalías del control motor no son usuales en el TAE; sin embargo, cuando llegan a la edad de adulta, algunos pacientes pueden desarrollar trastornos de la marcha, movimientos atáxicos y tosquedad de movimientos, que aumentan con la edad. En edades muy tempranas de la vida, se puede observar hipotonía y ataxia. La mayoría de los niños con TAE tienen una maduración motora excelente, con habilidades a veces inapropiadas para la edad, a no ser que el

trastorno aparezca concomitante con una parálisis cerebral con retraso mental agudo.⁷

Cuando se sospecha una conducta autista en un paciente, en primer lugar, se debe hacer una historia clínica completa, y cerciorarse de que se cumplen los criterios del diagnóstico de TAE. Antecedentes personales: Se investigará la existencia de problemas prenatales (dismorfias, infecciones, malformaciones, etc.), perinatales (secuelas de hipoxia o hemorragias cerebrales), o posnatales (meningitis, encefalitis, traumatismos craneoencefálicos, etc.). Antecedentes familiares: Se debe preguntar si existen en la familia casos de autismo, síndrome de Asperger, problemas de aprendizaje, retraso mental, psicosis infantil, esquizofrenia, problemas afectivos, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia nerviosa, mutismo, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, consanguinidad, etc.

Anamnesis. Se debe valorar si ha existido un período de normalidad entre el nacimiento y el inicio del TAE. Este dato será importante para valorar si estamos ante una forma de autismo criptogénica o sintomática. En el 30% de sus casos, se ha encontrado regresión autista antes de los 2 años de la vida, sin causa aparente que lo justifique, y en la mayoría de los casos sin factores desencadenantes. En estos casos existe una pérdida del lenguaje y deterioro de la interacción social y la comunicación, y permanecen intactas las habilidades motoras.

Examen físico. El examen físico debe ser completo. Se medirá el perímetro craneal, la talla, el peso y la distancia interpupilar. El aspecto de la cara puede ser definitivo para el diagnóstico etiológico, y se descarta un síndrome dismórfico. El examen cutáneo puede poner en evidencia manchas depigmentadas (acrómicas) o hiperpigmentadas (manchas cafés con leche).⁷

La auscultación cardíaca puede revelar la presencia de soplos, indicativo de un síndrome de Williams. El examen de los genitales, sobre todo en varones prepúberales, es importante cuando se sospecha un síndrome del cromosoma X frágil.

Examen neurológico: Se valorará el nivel de cooperación del paciente y su lenguaje. El examen motor suele ser normal; sólo en algunos casos se encuentra una hipotonía durante la primera infancia. Las estereotipias motoras se

encuentran en todos los niños. La coordinación suele ser muy buena, aunque puede haber torpeza motora.⁷

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El examen de laboratorio casi nunca aporta datos básicos para el diagnóstico, pero se debe practicar siempre para descartar las formas sintomáticas de autismo.

Laboratorio: las determinaciones plasmáticas deben comprender: hemograma, bioquímica (ácido úrico, creatinina, lactato, piruvato, etc.), cromatografía de aminoácidos y examen TORCH (si el niño es menor de 6 meses). En la orina se deben investigar mucopolisacáridos, calcio, ácidos orgánicos, etc. Las determinaciones de anticuerpos antiendomisio y antigliadina, por el momento, carecen de base científica.⁷

Neurofisiología.

El EEG suele ser normal en los niños autistas que no tienen convulsiones, ni evidencias clínicas de patología cerebral concomitante. Se puede encontrar una lentificación de la actividad de base en muchos niños. En los pacientes que tienen crisis epilépticas se pueden encontrar diferentes anomalías paroxísticas intercríticas, en general anomalías focales, con o sin generalización secundaria. Los pacientes que padecen un síndrome de afasia-epilepsia sin convulsiones y con regresión del lenguaje presentan anomalías focales y generalizadas en el EEG de vigilia, y paroxismos de punta-onda lenta prácticamente continua durante el sueño NREM.⁷

MITOCONDRIA

La mitocondria es una organela citoplasmática de características muy especiales. Su nombre proviene del griego mito (hilo) y chondros (cartílago). Por su origen endosimbiótico se convierte en un componente de gran importancia en la vida de la célula. Todas sus características estructurales y funcionales evidencian que, en el nacimiento de la célula eucariota, una bacteria fue fagocitada por un microorganismo de mayor tamaño con el fin de aprovecharse de la energía en forma de adenosín trifosfato (ATP) que esta fabricaba, mientras la célula anfitriona dotaba a su huésped de materias primas y protección. La

simbiosis perfecta entre estos 2 organismos primitivos supone en uno de los pasos más importantes de la evolución. A lo largo del tiempo, estas bacterias fagocitadas fueron asumiendo tareas cada vez más relevantes dentro del funcionamiento interno de esa célula primitiva hasta convertirse en lo que hoy se conoce como mitocondria; esta hipótesis tiene entre sus fundamentos la evidencia de que las mitocondrias poseen su propio ADN.^{8,9}

Las mitocondrias son organelas subcelulares citoplasmáticas con doble membrana que se encuentran prácticamente en todas las células eucariotas y cuya función principal es la de llevar a cabo el metabolismo oxidativo con la consiguiente producción de energía en forma de ATP. En este proceso, conocido como fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), participan una serie de complejos enzimáticos. Además, estas organelas están implicadas también en la biosíntesis de otros componentes celulares: pirimidinas, aminoácidos, fosfolípidos, nucleótidos, ácido fólico, hemo, urea y una gran variedad de metabolitos.^{10,11}

Según McBride et al., (2006) y Shetty et al. (2012), el número de mitocondrias por célula varía de cientos a miles, dependiente del tipo de célula y su función, pero esto no limita y la producción de ATP.¹²

Ames (2000), Erecinska et al., (2004) y Kann y Kovács, (2007) encontraron que en el sistema nervioso central (SNC), el suministro de energía es fundamental en una amplia gama de funciones celulares. De hecho, el SNC, que representa solo el 2% del peso corporal total, consume alrededor del 20% del oxígeno inspirado en reposo. Como la mayor parte del ATP neuronal se genera por la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), las neuronas dependen fundamentalmente del metabolismo de la energía mitocondrial y del suministro de oxígeno para ejecutar los procesos complejos de neurogénesis, neurotransmisión y plasticidad sináptica.¹²

Attwell y Laughlin, (2001); Verstreken et al., (2005) y Lee y Peng, (2008) describieron que las funciones neuronales soportadas por la producción mitocondrial de ATP incluyen, entre otras, el ensamblaje del citoesqueleto de actina para la generación de conos de crecimiento y el desarrollo de compartimientos presinápticos, la generación de potencial de membrana, el reciclado de vesículas sinápticas y la endocitosis.¹²

Genoma mitocondrial

El ADN mitocondrial (ADNmt), que procede exclusivamente del óvulo, es una molécula de doble hebra y circular, con una longitud de 16.569 pares de bases (pb). Es, por tanto, muy pequeña si se la compara con los 3 millones de Kilobases del genoma nuclear. No contiene intrones y por lo tanto todo él es codificante, excepto el bucle de desplazamiento. Dado que el código genético universal no se aplica al ADNmt, el genoma mitocondrial necesita sus propios factores de transcripción y translocación para poder sintetizar las proteínas mitocondriales. Contiene solamente 37 genes, 13 de los cuales, denominados genes estructurales, codifican polipéptidos de la cadena respiratoria mitocondrial. Los otros 24 genes son necesarios para la traducción de proteínas en los ribosomas mitocondriales y poder llevar a cabo la síntesis proteica mitocondrial: 22 codifican ARN de transferencia (ARNt) y 2 ARN ribosomales (ARNr). La transcripción del ADNmt comienza en dos promotores (el promotor de cadena pesada o HSP y el de la ligera o LSP) y es policistrónica, siendo en esto similar a los procariotas. Por tanto, los múltiples mensajes genéticos no son excindidos como ARNm individualizados hasta después de la transcripción. Los ARNt, que se sitúan entre la mayor parte de las secuencias de cada ARNm en el transcrito primario, son excindidos como ARNt libres, liberando de esta forma los ARNm. Estos son posteriormente poliadenilados y traducidos en los ribosomas mitocondriales. Cada mitocondria contiene de 2 a 10 copias ADNmt, y dado que las células poseen cientos o miles de mitocondrias, pueden existir más de 10.000 copias de ADNmt en cada célula.¹²

Características generales de la genética mitocondrial.

La genética mitocondrial tiene una serie de características propias cuyo conocimiento es importante para entender la fisiopatología de los procesos derivados de su alteración: Poliplasmia. En contraposición a los genes nucleares, que contienen dos alelos (uno de origen materno y el otro paterno), cada célula, dependiendo de sus requerimientos de energía, contiene un elevado número de mitocondrias, y cada organelo tiene un término medio de 5 genomas mitocondriales (con la excepción de las plaquetas y el óvulo que contienen una sola copia de ADNmt por organelo), de forma que cada célula puede llegar a

tener cientos o miles de ADNmt. Cuando se produce la división celular, las mitocondrias y los ADNmt se distribuyen aleatoriamente en las células hijas.¹²

Heteroplasmia. En tejidos normales, todas las moléculas de ADNmt son idénticas, esto es, su ADNmt es homoplásmico. Si existe una mutación en el ADNmt, ésta pueda afectar a todos los genomas –otro ejemplo de homoplasmia–, aunque en este caso se denomina mutante; o puede afectar a parte de ellos, coexistiendo en la misma célula o en el mismo tejido ADNmt normal y mutado, denominándose esta situación heteroplasmia. Normalmente, todos los polimorfismos neutros del ADNmt son homoplásmicos, mientras que la mayor parte de las mutaciones patogénicas, aunque no todos, son heteroplásmicas. Un aspecto importante aún no dilucidado en su totalidad es si existe heteroplasmia intraorganelar; los datos experimentales así lo sugieren, y avalan que también existe cierto grado de complementación intraorganelar entre el ADNmt normal y el mutado.

Efecto umbral.

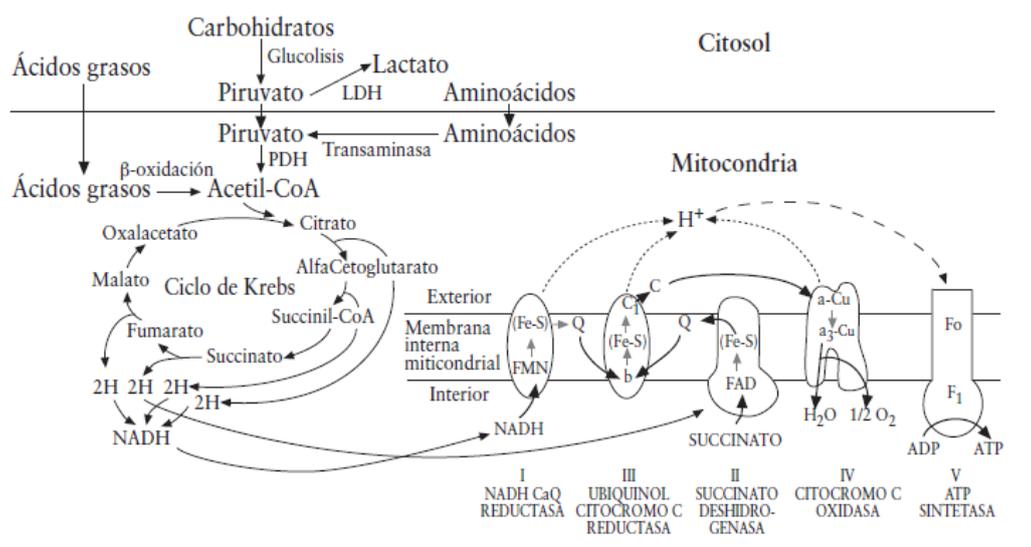
La expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana, y depende en gran medida de las proporciones de ADNmt normal y mutado que existe en un tejido en particular. El efecto umbral representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido.¹²

CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL.

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 16569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la CRM; el otro –común al resto de la economía– el ADN nuclear (ADNn), implicado en la síntesis e importación de la mayor parte de sus proteínas. 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.^{10,13}

Durante los últimos años, se ha identificado un extenso número de cuadros clínicos debidos a defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). Tras la descripción de alteraciones morfológicas en el músculo –fibras rojo-rasgadas, RRF (del inglés ragged-red fibers)– en la oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, del inglés chronic progressive external ophtalmoplegia), el desarrollo de sofisticados estudios histoquímicos, bioquímicos y genéticos ha permitido que se incremente notablemente la incidencia del diagnóstico de disfunción mitocondrial en pacientes con diferentes trastornos neurológicos y neuromusculares. Estos procesos se deben a diferentes defectos genéticos del ADN, tanto nucleares como mitocondriales (ADNmt).¹⁰



Tomado de Castro-Gago y cols. M. 2008

La variabilidad en la presentación y diagnóstico va depender de: 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.¹³

Ahora bien, las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM) se clasifican tradicionalmente sobre la base de esquemas bioquímicos o genéticos. Sin embargo, la disfunción de la CRM se puede manifestar de muy diversas maneras. En las ECRM es muy frecuente la afectación del músculo y/o del nervio, aunque ésta podría ser subclínica o una manifestación menor de un trastorno multisistémico. Otros pacientes muestran manifestaciones inespecíficas del SNC. Por lo tanto, el diagnóstico de ECRM podría ser difícil y su incidencia estar subestimada.

La clasificación y el diagnóstico del heterogéneo fenotipo de encefalopatías pueden ser difíciles. Encefalopatía, herencia materna, ataxia, acidosis láctica, pigmentación retiniana, debilidad muscular y miopatía (o neuropatía) son datos que sugieren el diagnóstico de ECRM.¹⁰

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 (heteroplasmia). 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.¹⁰

Por lo anterior el diagnóstico de la presencia de un error en la cadena respiratoria mitocondrial se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de anamnesis y exploración física y apoyada inicialmente por los resultados de exploraciones complementarias generales y más adelante, específicas de disfunción mitocondrial. Una posible herencia materna puede sugerirse por la presencia de “signos blandos”, como talla corta, sordera y migrañas en miembros de la rama materna. Las exploraciones habitualmente necesarias para establecer el alcance del proceso a estudio incluyen el examen de fondo de ojo, EEG, potenciales evocados auditivos, potenciales somato sensoriales, potenciales evocados visuales, electroretinograma, EMG y estudio electroneurográfico, así como pruebas de neuroimagen, en concreto TAC cerebral y, especialmente, RM cerebral, pudiendo ser muy útil la RM espectroscópica. Señales hiperintensas bilaterales en los núcleos de la base son típicas de síndrome de Leigh; lesiones tipo infarto en los hemisferios cerebrales posteriores están presentes en el MELAS, mientras que señales

difusamente anormales de la sustancia blanca cerebral se visualizan en el síndrome de Kearns-Sayre. Las calcificaciones de los ganglios de la base son comunes en MELAS y síndrome de Kearns-Sayre. El estudio metabólico inicial se orientará a la demostración de una alteración en el estado de oxidorreducción plasmática, evidenciable en la mayoría de los casos. Incluirá ¹⁰:

a) Determinación de ácido láctico y pirúvico en sangre y, eventualmente, en especial si predomina la afectación del SNC, en LCR. Una muestra aislada normal en ayunas no descarta una disfunción mitocondrial y es preferible la valoración del comportamiento del ácido láctico tras maniobras de provocación como: 1) una hora después de la ingesta del desayuno habitual (en nuestra experiencia hemos encontrado significativo un aumento de ácido láctico superior a 5 mg/dL con respecto al basal); 2) tras la administración de 1,5 g/Kg de glucosa por vía oral o, 3) tras la realización de un ejercicio físico leve-moderado (20 minutos de ejercicio, con una FC de 130-140 lpm pueden triplicar el lactato basal en condiciones normales, multiplicándose por 10 en algunos casos de disfunción mitocondrial).

b) Relación láctico/pirúvico. Indicador del estado redox citoplasmático. Un valor inferior a 20 puede indicar defectos a nivel del complejo piruvato deshidrogenasa o de las enzimas gluconeogénicas, mientras que un cociente sostenidamente elevado (mayor de 20 y especialmente de 25) sugerirán una deficiencia de piruvato carboxilasa o un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial.

c) Relación hidroxibutirato/acetoacetato. Indicador del estado redox intramitocondrial; su elevación también será indicativa de disfunción mitocondrial.

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

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

f) Ácidos orgánicos en orina. Puede poner de manifiesto la existencia de aciduria dicarboxílica. Las pruebas de confirmación diagnóstica tienen un doble objetivo,

1) la demostración del defecto enzimático (déficit aislado o combinado de complejos de la CRM, déficit de piruvato deshidrogenasa o piruvato carboxilasa) y 2) despistaje genético molecular de mutaciones, deleciones o depleción del ADNmt y de las alteraciones que se evidencien en el ADNn.^{8, 13, 14}

LACTATO.

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 del gluconeogénesis, enfermedades por depósito de glucógeno, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, defectos de la oxidación de ácidos grasos). También se pueden encontrar elevaciones en la concentración de lactato debidas a dificultades en la extracción de la muestra, muy frecuentes en los pacientes pediátricos.

Una concentración de lactato aislada dentro de los límites de referencia no excluye la existencia de una enfermedad mitocondrial de carácter primario.

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 (IV) de glucosa, la prueba de ejercicio o la prueba de ayuno.¹⁵

Una de estas pruebas es la sobrecarga intravenosa de glucosa. En periodos postabsortivos se requiere más NAD para llevar a cabo la glucólisis y sin embargo cuando existe una anomalía en la fosforilación oxidativa lo que se produce es un acúmulo de NADH. Con esta prueba hemos observado un aumento de lactato significativo en las enfermedades mitocondriales, así como una disminución del mismo en los casos de glucogenosis, podría ser una prueba que ayudara en el diagnóstico diferencial entre ambas patologías (enfermedades mitocondriales y glucogenosis). La otra prueba que resulta de ayuda en el diagnóstico de las miopatías mitocondriales es la prueba de ejercicio en la cual

se observa un aumento de lactato tras el ejercicio superior a 4 mmol/L, así como un aumento de la relación láctico/ pirúvico que pasa a ser patológica (> 20) tras el ejercicio. Esto es debido al mal funcionamiento del metabolismo energético mitocondrial que produce un aumento de la concentración de NADH que desplaza la reacción de lactato deshidrogenasa hacia la producción de lactato a expensas del piruvato. En aquellas enfermedades mitocondriales en las que existe afectación neurológica resulta también de gran utilidad la determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observa que el lactato está mucho más elevado en el LCR que en el plasma de estos pacientes, con concentraciones superiores a 4 mmol/ L. El lactato del LCR se considera que procede de la glucólisis de las células cerebrales más que del paso del mismo desde el plasma a través de la barrera hematoencefálica y sería un indicador del metabolismo cerebral. La prueba de ayuno controlado representa una primera aproximación al estudio de las glucogenosis. La presencia de hipoglucemia y acidosis láctica tras un periodo de ayuno sugiere la presencia de una enfermedad de depósito del glucógeno.¹¹

Confirmación diagnóstica.^{6, 8, 13}

El estudio se efectúa a nivel tisular. El tejido de elección es el cultivo de fibroblastos para los trastornos de la betaoxidación y del metabolismo del piruvato, mientras que en las citopatías mitocondriales lo es el músculo esquelético, por su accesibilidad y su elevada actividad enzimática oxidativa. Deben obtenerse varios fragmentos, de los que dos o al menos uno deben de congelarse inmediatamente a -70 a -80 °C, previo paso por nitrógeno líquido.

Engloba varios aspectos:

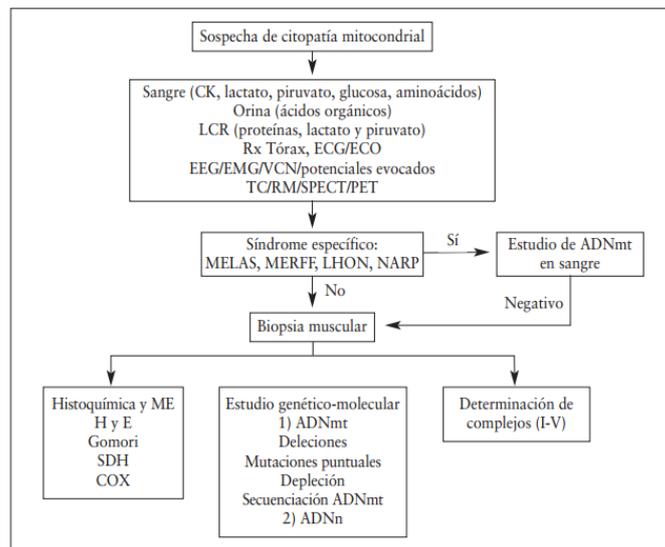
a) Estudios morfológicos e histoenzimáticos. La tinción con tricrómico de Gomori modificado o mejor, por su sensibilidad, con succinatodeshidrogenasa (SDH) puede poner de manifiesto la existencia del marcador principal, las fibras rojo rasgadas o desestructuradas (RRF), indicativas de proliferación mitocondrial. En relación con este hallazgo hay que tener en cuenta 2 aspectos: 1) no constituyen un signo patognomónico, pues pueden estar presentes en algunas miopatías inflamatorias o distrofias musculares y 2), su ausencia no descarta patología mitocondrial, pues su presencia puede depender del momento evolutivo de la

enfermedad o de la existencia de una baja proporción de ADN mutado que no implica una proliferación mitocondrial suficiente para formar RRF.

b) Microscopía electrónica. Puede demostrar cambios estructurales en las mitocondrias aún en ausencia de RRF. Los hallazgos más sugestivos incluyen un incremento en el número y tamaño de las mitocondrias, crestas anómalas e inclusiones paracristalinas. También pueden observarse inclusiones lipídicas o de glucógeno. Su normalidad no excluye una citopatía mitocondrial.

c) Estudio bioquímico. Suele efectuarse en homogenado muscular (muestra previamente congelada). Tiene por objeto la valoración de la actividad de los diferentes complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

d) Estudio genético. Encaminado a la demostración de alteraciones en el ADNmt



Tomado de Castro-Gago y cols. M. 2008 ¹⁰

ANTECEDENTES

En 1985, Coleman y Blass fueron los primeros en publicar la asociación entre autismo y acidosis láctica en cuatro pacientes muy heterogéneos con TGD, los autores sugerían una posible disfunción metabólica energética con afectación de la vía de degradación de los hidratos de carbono. Posteriormente, Coker en 1991 y Dotti en 1993 describieron la presencia de anomalías mitocondriales en niñas con síndrome de Rett.¹⁶ Los hallazgos de estos autores incluían la presencia de alteraciones mitocondriales ultraestructurales en los estudios de

microscopía óptica y electrónica y la presencia de una deficiente función de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial con distintos complejos afectos y con grados muy variables de afectación. Sin embargo, el descubrimiento de las mutaciones del gen MECP2 como causa principal del síndrome de Rett relegó al olvido la hipótesis de disfunción mitocondrial en estas pacientes, y se sugirió que estas anomalías del metabolismo energético serían alteraciones secundarias.¹⁶

En 1998, Lombard especuló con la posibilidad de que el autismo fuera la consecuencia de una disfunción mitocondrial derivada de una alteración de la fosforilación oxidativa neuronal en el sistema nervioso central (SNC). Este autor apoyaba su hipótesis en la alta incidencia de acidosis láctica y deficiencia de carnitina en sangre que encontraba entre sus pacientes autistas. Por otra parte, sugería que esta disfunción energética mitocondrial podría estar condicionada por factores exógenos (tóxicos) o endógenos (genéticos) que condujeran a un exceso de producción de óxido nítrico que superaría la capacidad desintoxicante y antioxidante de las mitocondrias de las neuronas cerebrales.

Sin embargo, Lerman-Sagie et al (2004) sugieren que la asociación entre errores mitocondriales y autismo es muy rara y como casuística es insignificante, dado que se trata de un trastorno multifactorial.¹⁷

Oliveira et al, (2005) analizaban los resultados de las pruebas complementarias y las etiologías asociadas en 120 pacientes autistas. En un 76% de ellos, el diagnóstico fue de autismo típico o no sindrómico, y en el 24% restante se trataba de un autismo atípico o sindrómico. Hasta en un 20% de los pacientes en los que se realizaron estudios metabólicos se evidenció un aumento de las cifras de lactato en sangre, presentando hasta un 82% de éstos un aumento de las cifras del cociente lactato/piruvato. En cinco de los 11 pacientes (45%) en los que se realizaron estudios de función mitocondrial en biopsia muscular, se encontró un defecto metabólico definido con alteración de los complejos I, IV y/o V de la CRM. El hallazgo de patología mitocondrial en cinco de los 69 pacientes autistas en los que se realizaron estudios metabólicos (7,2% de esta población) hizo sugerir a estos autores que la etiología mitocondrial es una de las más frecuentemente

implicadas en el autismo síndrónico, aunque probablemente esté infradiagnosticada.¹⁶

Poling et al realizaron en (2006) una revisión de 159 niños con semiología de TEA, analizando los resultados del perfil metabólico básico de enfermedad mitocondrial en ellos y comparándolos con un grupo control de 94 niños de edades similares con trastornos neurológicos distintos del TEA. En esta serie, destaca que hasta un 47% de los niños con TEA presentaba anomalías inespecíficas de lactato y/o creatina-fosfoquinasa en sangre, por lo cual los autores sugerían la necesidad de realizar con más frecuencia estudios de función mitocondrial en niños autistas. Los estudios de mutaciones de ADNmt han permitido definir que, mientras que se encuentra con relativa frecuencia asociación entre autismo y determinadas mutaciones familiares bien definidas, como A3243G y G8363A, no se ha encontrado una ligazón totalmente definida entre el autismo síndrónico y la mutación del gen SLC25A12 transportador mitocondrial aspartato/glutamato, incluso en aquellos pacientes con hiperlactacidemia persistente sugerente de enfermedad mitocondrial. Estos hallazgos han puesto en entredicho las publicaciones iniciales que sugerían que uno de los genes candidatos en la génesis del trastorno de espectro autista sería el referido SLC25A12, localizado en la región 2q31-q33.¹⁶

Haas (2010), identifica la deficiencia de los complejos I, III y IV como los más comunes asociados a TEA. Chauhan (2011) realizó estudio histopatológico postmortem, en pacientes con autismo, reportando ECRM en lóbulos temporal, frontal y cerebelo de pacientes con TEA. Anitha (2012) reporta disregulación en la cadena respiratoria en el giro cingulado anterior. Y más recientemente Tang et al. (2013), en su estudio de casos y controles, buscaron anomalías mitocondriales en el lóbulo temporal del cerebro autista, en cortes histológicos postmortem mediante técnicas de biología molecular; donde encontraron a nivel cortical en las neuronas piramidales déficit en los complejos I, II y IV de la cadena respiratoria mitocondrial de manera significativa en comparación con el grupo control.¹⁸

TRATAMIENTO EN ERRORES DE CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL Y TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA.

Coenzima Q10 (ubiquinona). Potente antioxidante que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C. Su uso se asocia a un beneficio indudable en casos de deficiencia primaria de ubiquinona y controvertido en los déficits de complejos, en los que se ha usado a dosis elevadas (150-300 mg/día) con resultados dispares, incluyendo acciones prooxidantes en especial en deficiencias de complejos III y IV. En estos casos, sería aconsejable su determinación previa, indicándolo sólo en casos de déficit. Dosis moderadas parecen prevenir el daño oxidativo y podrían mejorar la tasa de oxidación del NADH, por lo que su indicación principal sería en los defectos del complejo I.

Idebenona. Semejante a la CoQ10. Atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene poder antioxidante. Se recomienda su uso en asociación a la CoQ10 en dosis crecientes, orales, de 30-120 mg/día en las formas encefalopáticas.⁸

Vitaminas. En la deficiencia del complejo I se han usado altas dosis de riboflavina (200 mg/día) y de succinato sódico (2-4 g/día). En las deficiencias del complejo II, el tratamiento con vitamina K3 (60 mg/día) y C (2 g/día) mejora la fosforilación oxidativa. En las demás alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial se han comunicado observaciones aisladas de mejoría clínica y bioquímica mediante la administración de otras vitaminas, como tiamina (100 mg/día), niacinamida (200 mg/día) y riboflavina (200 mg/día), debido a que actúan como cofactores en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En la deficiencia del complejo IV puede ser eficaz el ácido lipoico (600 mg en 3 dosis/día) al aumentar la síntesis de ATP celular y facilitar la utilización y oxidación de la glucosa.^{8, 10, 13}

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

L-carnitina. Si se asocia deficiencia y/o insuficiencia de carnitina plasmática (carnitina esterificada/carnitina libre > 0.25), su administración (50-200 mg/kg/día en 4 dosis), mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y ocasionalmente la encefalopatía. L-Triptófano. A la dosis de 300-900 mg/día puede ocasionalmente

ejerger mejoría del mioclonus y de la ventilación en algunos pacientes con MERRF.

Dicloroacetato sódico. A la dosis de 25-50 mg/kg/día, inhibe la síntesis hepática de glucosa y estimula su utilización por los tejidos periféricos, favoreciendo el descenso de ácido láctico en sangre y LCR por su efecto directo sobre el complejo de la PDH, mejorando el metabolismo oxidativo cerebral. Se debe usar en asociación a tiamina. En algunos casos se han ensayado la creatina y la asociación parenteral de citocromo C con flavina mononucleótido y fosfato de tiamina.^{8, 10, 13}

ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA.

Nuestros conocimientos sobre la neuropatología del TAE se basan en los trabajos de Bauman y Kemper. Estos investigadores encontraron cambios neuropatológicos consistentes en el sistema límbico (hipocampo, amígdala, cuerpo mamilar, giro cingulado anterior y núcleo del septo) y en los circuitos cerebelosos de los cerebros estudiados hasta la fecha. Las células del sistema límbico son pequeñas en tamaño y están aumentadas en número por unidad de volumen, cuando se compara con los controles (densidad celular en paquetes, aumentada), como si fuera una ausencia de la apoptosis o muerte neuronal programada. Se ha postulado una reducción del desarrollo madurativo del sistema límbico. En el cerebelo, todos los cerebros estudiados mostraron una disminución del número de células de Purkinje, especialmente en el neocerebelo posterobasal y en la corteza adyacente arquicerebelosa (porción posterior e inferior del cerebelo). Un hallazgo interesante es que el núcleo olivar inferior no mostró la pérdida neuronal retrógrada esperada. Esto sugiere que lo que haya sucedido en el cerebro de individuos con autismo ocurrió hacia las 30 semanas de edad gestacional intrauterina, antes de que se estableciera la conexión entre la oliva y las células de Purkinje.¹³

ASPECTOS NEUROANATOMOPATOLÓGICOS RELEVANTES

El peso del cerebro de los niños con TAE menores de 12 años es mayor que el esperado para niños de la misma edad y sexo. Otros trabajos informaron que el

peso del cerebro de adultos autistas era levemente inferior en 100 a 200 g que los esperados para la edad y sexo.

Las anomalías más consistentes descritas por Bauman y Kemper se encontraron en el sistema límbico, el cerebelo y la oliva inferior. Comparados con individuos controles, los sujetos autistas mostraban: a) Menor tamaño neuronal; b) Aumento del empaquetamiento de la densidad celular en el hipocampo, la amígdala, los cuerpos mamilares, el giro cingulado anterior y el núcleo del septo (todas estas áreas están relacionadas unas con otras por circuitos de interconexión y desarrollan la mayor porción del sistema límbico del cerebro); y c) Afectación del desarrollo del árbol dendrítico del complejo hipocampal. Probablemente múltiples causas y la interacción de factores genéticos y ambientales provoquen una anomalía en el desarrollo del cerebro¹³.

Tang et al. (2013), describió además del déficit en los complejos I, II y IV de la cadena respiratoria mitocondrial, una diferencia significativa en el volumen cerebral en la corteza del lóbulo temporal.¹⁸

Evidencias por neuroimágenes.

El avance en las técnicas neurorradiológicas, especialmente, ha permitido comprender muchos aspectos clínicos y patológicos. Los rasgos característicos del cerebro con autismo son: a) Dilatación ventricular, y b) Disminución del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo de la ínsula bilateral¹⁹.

- Neumoencefalografía Una de las técnicas más antiguas mediante la cual se había informado del agrandamiento de los ventrículos laterales en pacientes autistas.
- Tomografía axial computarizada. Muchos de los hallazgos de la TAC se relacionaron con entidades asociadas al autismo (fenómenos destructivos o malformativos), siendo en general normales al no identificarse una entidad específica. No obstante, Rosenbloom et al encontraron que un 15% de la población de autistas estudiados presentaban dilatación de los ventrículos laterales, aunque esta asociación no pudo relacionarse con la gravedad del cuadro conductual. ¹⁹

- Resonancia magnética. Este estudio por imágenes ha sido uno de los que más observaciones e interpretaciones ha permitido en los últimos años. Muchas anomalías se han detectado, aunque todavía hoy ninguna de ellas se considera específica o patognomónica:
 - Alteraciones cerebelosas:
 - pérdida neuronal del vermis y de los lóbulos VI y VII.
 - Pérdida de volumen parietal bilateral.
 - Adelgazamiento de la parte posterior del cuerpo calloso.
 - Agenesia de la oliva superior.
 - Disgenesia del núcleo facial.
 - Disminución de las neuronas de Purkinje.
 - Hipoplasia del tronco cerebral.
 - Aumento del tamaño de la amígdala.
 - Ventriculomegalia.

Courchesne et al. llamaron la atención sobre los hallazgos en RM, en el cerebelo de pacientes con TAE, e informaron de hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis cerebeloso en el 50% de los pacientes con TAE de alto rendimiento.¹⁹ Más tarde informaron de una distribución bimodal, definiendo dos subtipos, uno con hipoplasia de ambos lóbulos y otro con hiperplasia, aunque predominando la primera. Basándose en estos hallazgos, los autores propusieron una teoría del trastorno de espectro autista sugiriendo que la afectación del rendimiento de los circuitos neocerebelosos podría influir en el desarrollo o funcionamiento de uno o más sistemas del tronco cerebral o el tálamo, afectando la atención, la iniciativa conductual y la regulación de la actividad autonómica y motora. Se ha informado también de disminución de tamaño del cuerpo calloso en el área posterior y media en pacientes en los que se había detectado aumento en el volumen de los lóbulos temporales, parietales y occipitales, sin alteraciones en los lóbulos frontales.¹⁹ Esta disociación entre la corteza y el cuerpo calloso se interpretó como una evidencia de desarrollo anormal de la conexión neural entre los hemisferios. Recientemente Carper y Courchesne describieron una relación inversa entre el lóbulo frontal y el tamaño del cerebelo en niños con TAE, demostrando a través de la RM un aumento en el tamaño de los lóbulos frontales y que este aumento

mostraba una relación con el grado de anormalidad cerebelosa. Estos hallazgos coinciden con informes neuropatológicos y suman argumentos a favor de la teoría de la afectación cerebelosofrontal previamente analizada.

- Resonancia magnética funcional (RMf) Este estudio muestra una excelente resolución temporoespacial. Los estudios con trastorno de espectro autista demuestran que, al realizar inferencias mentales acerca de los ojos (teoría de la mente), se produce una activación de las regiones frontotemporales, pero no de la amígdala.

- Resonancia magnética con espectroscopia (RMe). Estudia alteraciones metabólicas en el cerebro y cerebelo. En el trastorno de espectro autista se observa una disminución significativa de la concentración de N-acetil-aspartico (NAA) en el cerebelo (por hipofunción o inmadurez neuronal) y una ínfima o nula variación en las cantidades de los otros metabolitos, como creatinina y colina. Recientemente, Perich-Alsina et al han demostrado en la población autista una disminución del NAA talámico en pacientes mayores de 7 años y no antes de esta edad, lo que sugiere interrupción y regresión en el desarrollo madurativo neuronal, en el que también participaría el tálamo.^{20, 21}

Estudios previos con RMe han implicado un nivel NAA disminuido en algunas partes del cerebro en el autismo como la materia blanca de la corteza frontal y la frontal-parietal. Esta disminución del nivel de NAA se suele interpretar como una reducción en el funcionamiento neuronal. También suelen presentar disminución de los niveles de Cho en el giro cingulado anterior izquierdo y un aumento de la concentración de Cr en el núcleo caudado. También se ha determinado una disminución de la concentración NAA en la región temporal en individuos que presentan TEA con respecto a los controles.²²

Metabolito	Abreviación	Frecuencia (ppm)	Función principal
N-Acetil-Aspartato	NAA	2.02	Marcador de viabilidad neuronal
Colina	Co	3.21	Proliferación celular y síntesis membranosa
Creatina	Cr	3.03	Almacenamiento de energía y metabolismo
Glutamato	Glx	2.1-2.5 3.1-3.8	Mediación de señales excitadoras
Lactato	Lac	1.3	Hipoxia celular
Myo-Inositol	mI	3.55	Actividad glial y neurodegeneración
Lípidos	Lip	1.3	Necrosis celular, agresividad

En el estudio de Resonancia magnética con espectroscopia, Metabolitos destacables en el cerebro y posición (ppm: partes por millón) Hernández, D. (2015) ²²

- Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) Recientemente, Ohnishi et al, en un interesante trabajo en el que estudiaron por SPECT a 23 niños con trastorno de espectro autista, detectaron disminución en el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo de la ínsula bilateral, en el giro temporal superior y en la corteza prefrontal izquierda. Al analizar los hallazgos y correlacionarlos de acuerdo a los trastornos conductuales observaron que cada uno estuvo asociado a un patrón de perfusión específico en el sistema límbico y en la corteza frontal. Alteraciones en la perfusión en la zona medial de la corteza prefrontal y en el giro cingulado se asociaron a trastornos en la comunicación y la interacción social relacionados con la teoría de la mente, mientras que las conductas obsesivas y la tendencia a la monotonía se relacionaron con alteraciones en el área medial del lóbulo temporal derecho.²²
- Tomografía por emisión de positrones (PET). ^{21,22} Los resultados del empleo de esta técnica en autistas demuestra, sólo en algunos estudios, ligeros aumentos en la utilización global basal de la glucosa cerebral, especialmente en áreas como los núcleos de la base y los lóbulos frontal, temporal y parietal. Otro estudio realizado en cinco autistas de alto funcionamiento mostró una dominancia hemisférica inversa durante la estimulación auditiva verbal. Estudios con PET en sujetos del sexo masculino con autismo han demostrado

una alteración en la síntesis de la serotonina en la vía dentadotalamocortical, documentándose una ausencia del período normal de elevada síntesis de serotonina cerebral en niños con autismo. El estudio de Muñoz-Yunta et al. proporciona evidencia sobre la correlación positiva y significativa entre los hallazgos de la PET y de los potenciales evocados somatosensoriales (PES), coincidiendo una disminución bilateral de la captación de FDG (fluor-2-dioxi-D-glucosa marcada con 18F), principalmente en las regiones talámicas y alteraciones hipotalámicas, así como de los lóbulos frontal y temporal, y una abolición bilateral de las respuestas somestésicas corticales.

Evidencias neuroquímicas:

- Elevación de los niveles plaquetarios de serotonina.
- Elevación de los niveles plasmáticos de norepinefrina.
- Titulación de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina.
- Activación parcial o incompleta de las células T.

Múltiples son los neurotransmisores investigados –como serotonina, dopamina, noradrenalina, opioides endógenos, hormona tiroidea y cortisol– y estudios del metabolismo de aminoácidos y de las purinas. El hallazgo neuroquímico más consistente en el autismo ha sido la elevación de niveles de serotonina en las plaquetas.²²

- Electroencefalografía (EEG).²¹ Existe un mayor riesgo de padecer epilepsia que en la población general. Se ha informado de anormalidades en el EEG en el 30- 40% de autistas, aunque este porcentaje puede aumentar hasta un 80% si se llegan a realizar tres EEG al mismo paciente. Los hallazgos electroencefalográficos en general consisten en descargas focales o difusas de espigas, paroxismos de espigas y ondas lentas, e incluso patrón mixto en un tercio de los casos. En general no se detectó predilección hemisférica regional. Los trazados electroencefalográficos fueron anormales en un porcentaje que varía en la literatura desde el 13 al 83%. En el estudio de Tuchman et al. se muestra una incidencia del 29% sobre una población total de 421 niños autistas. En este estudio se muestran las siguientes anormalidades: Enlentecimiento focal, uni o bilateral; enlentecimiento generalizado; Puntas focales izquierdas o derechas; Puntas centroparietales; Puntas bilaterales o multifocales; Punta-onda generalizada. En estudios con telemetría con EEG y vídeo durante 23

horas en niños con trastornos del espectro autista y regresión, pero sin convulsiones, se ha hallado que un 46% de ellos presentan EEG epileptiforme. Según Valdizán, en cuanto a la organización del sueño, los resultados de los PSG nocturnos de los niños con espectro autista muestran una reducción en el número de ciclos de sueño; son niños que tienden a dormir menos horas que el grupo control, aunque con una mayor profundidad tras el primer tercio de la noche por incremento de las fases más lentas, pero no del sueño REM. Ello indica que necesitan un incremento en la cantidad de ondas lentas que les facilite una mayor restauración cerebral y somática. Este hecho se reafirma al ser semejante la organización de su primer ciclo de sueño al del grupo control, ciclo que resulta fundamental en el niño para la restauración orgánica, con mayor porcentaje en las fases III y IV, y que se produce inmediatamente a la actividad de la vigilia.

- Magnetoencefalografía (MEG). ²¹ Es un estudio basado en los mismos principios del EEG y parece permitir un diagnóstico más claro y preciso de los síndromes asociados al espectro autista. La MEG constituye una técnica realmente no invasiva, que mide los campos magnéticos generados por el flujo de corriente intracelular producido en las dendritas de las neuronas piramidales. Este tipo de medida directa de la actividad neuronal permite obtener mapas de la actividad cerebral con una alta resolución espacial (fusionando con una RM morfológica) y una alta resolución temporal, del orden de los milisegundos. Esta excelente combinación espaciotemporal convierte a la MEG en una técnica muy prometedora para el estudio de las funciones cognitivas.

TRASTORNOS ASOCIADOS AL TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA

En la mayoría de los pacientes con trastorno de espectro autista no se encuentra etiología específica asociada.

Trastorno de espectro autista secundario relacionado con enfermedades congénitas y adquiridas como ²¹:

- Rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus.
- Síndrome de Moebius.
- Hipomelanosia de Ito.
- Síndrome de Dandy-Walker.
- Síndrome de Cornelia de Lange.
- Síndrome de Sotos.
- Síndrome de Goldenhar.
- Síndrome de Williams.
- Microcefalia, hidrocefalia.

- Síndrome de Joubert.
- Encefalitis herpética.
- Espasmos infantiles.
- Ingestión de plomo.
- Meningitis.
- Tumores del lóbulo temporal.

Trastorno de espectro autista secundario relacionado con causas genéticas y metabólicas como ²¹:

- Anomalías cromosómicas, fragilidad del cromosoma X, trastornos autosómicos o ligados al sexo.
- Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis.
- Amaurosis congénita de Leber.
- Fenilcetonuria.
- Histidinemia.
- Lipofuscinosis ceroida.
- Hiperlactemia.
- Enfermedad celíaca.
- Trastornos metabólicos de la purina.
- Adrenoleucodistrofia.
- Distrofia muscular de Duchenne.
- Síndrome de Angelman.

Con lo antes descrito es fácil deducir que las citopatías mitocondriales constituyen un capítulo heterogéneo y cada vez más amplio en la patología infanto-juvenil. Estos hechos posiblemente indiquen que su despistaje diagnóstico debería abarcar a un alto porcentaje de los procesos pediátricos y/o neuropediátricos evolutivos sin un diagnóstico sindrómico o etiológico específico.

Sugieren una encefalomiopatía mitocondrial:

- 1) Un trastorno multisistémico y progresivo, que afecte en proporción variable al SNC, al sistema nervioso periférico, a los ojos, a la audición, a la musculatura estriada y al corazón.
- 2) Una oftalmoplejía externa progresiva, en especial si se asocia retinitis pigmentaria.
- 3) La asociación de polimioclonías y ataxia.
- 4) La existencia de ataxia cerebelosa con trastornos sensoriales propioceptivos.
- 5) La presencia de debilidad muscular e intolerancia al ejercicio asociado a un síndrome neurológico.

6) Episodios neurológicos recurrentes y parcialmente progresivos (stroke-like), tales como hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical, migraña.

7) Síndrome de baja estatura con pérdida progresiva de la audición.

8) La asociación de alguno de los hechos previamente comentados con alopecia, cambios en la coloración del cabello, trastornos en la pigmentación cutánea, exantemas, hipertrichosis o acrocianosis, y con rasgos dismórficos. Su posibilidad diagnóstica se debe contemplar ya que la mayoría de los pacientes con mutaciones o deleciones y duplicaciones en el ADNmt presentan distintas combinaciones, que se pueden denominar no sindrómicas.¹⁰

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de errores de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista?

IV. JUSTIFICACIÓN

Magnitud: Se calcula que 1 de cada 160 niños tiene un TEA. Esta estimación representa una cifra media, pues la prevalencia observada varía considerablemente entre los distintos estudios. No obstante, en algunos estudios bien controlados se han registrado cifras notablemente mayores. La prevalencia de TEA en muchos países de ingresos bajos y medios es hasta ahora desconocida.

Según los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 50 años, la prevalencia mundial de estos trastornos parece estar aumentando.²³

La intervención en la primera infancia es muy importante para optimizar el desarrollo y bienestar de las personas con un TEA. Se recomienda incluir el seguimiento del desarrollo infantil en la atención sistemática a la salud de la madre y el niño.

Las personas con TEA tienen necesidades asistenciales complejas y requieren una gama de servicios integrados que incluyan la promoción de la salud, la atención, servicios de rehabilitación y la colaboración con otros sectores como el educativo, el laboral y el social, que hagan que sus entornos físicos, sociales y actitudinales sean más accesibles, inclusivos y compasivos.

Los TEA pueden limitar de manera significativa la capacidad de una persona para sus actividades diarias y su participación en la sociedad. A menudo influyen negativamente en los logros educativos y sociales y en las oportunidades de empleo.²⁴

En el 2016, se realizó un estudio de prevalencia del autismo en León, Guanajuato. Concluyeron que casi 1% de todos los niños en México, alrededor de 400,000 tienen autismo.²⁵

Trascendencia: La evidencia científica disponible indica la existencia de múltiples factores, entre ellos los genéticos y ambientales, que hacen más probable que un niño pueda padecer un TEA. Las personas con TEA necesitan servicios de

salud accesibles para sus necesidades sanitarias generales, en particular servicios de promoción, prevención y tratamiento de enfermedades agudas y crónicas. Sin embargo, en comparación con el resto de la población, las personas con TEA tienen más necesidades sanitarias desatendidas y son también más vulnerables en caso de emergencia humanitaria. Un obstáculo frecuente radica en los conocimientos insuficientes y las ideas equivocadas que tienen los profesionales sanitarios sobre los TEA. ²¹

En los últimos años, ha habido una considerable especulación de que la variación mitocondrial puede desempeñar un papel en los trastornos del espectro autista. ²

Un considerable porcentaje de pacientes con autismo presenta marcadores de un metabolismo energético mitocondrial irregular, como niveles elevados de lactato, piruvato y alanina en la sangre, orina y/o líquido cefalorraquídeo, al igual que deficiencia de carnitina sérica. ³

A pesar de todas las publicaciones referidas sobre la implicación de los trastornos mitocondriales en la etiopatogenia del autismo, es muy difícil conocer cuál es la incidencia real de esta asociación, dado que los distintos autores no usan los mismos protocolos de estudio etiológico en los TEA y tampoco se realizan los mismos estudios ultraestructurales, bioquímicos y genéticos para cribado de patología mitocondrial en cada país e incluso en cada hospital. ¹⁶

Por lo tanto, identificar un error en la cadena respiratoria mitocondrial que se manifiesta como un trastorno de espectro autista, nos ofrecerá una alternativa de tratamiento y mejora tanto de las capacidades neuropsicológicas de los menores así como de su desarrollo bio-psico-social.

Factibilidad: en el servicio de Neurología pediátrica se reciben los pacientes referidos del occidente del país con sospecha diagnóstica de autismo, se realiza el abordaje diagnóstico a través de los criterios clínicos referidos en el DSM-V y se toman estudios paraclínicos de sangre e imagen pertinentes con la finalidad de ofrecer un tratamiento mayormente dirigido a la causalidad.

Vulnerabilidad: en el servicio de Neurología pediátrica del Hospital De Pediatría, Centro Médico Nacional De Occidente, se realizan exámenes que incluyen estado ácido base, niveles de lactato y amonio así como estudios de función hepática, además de resonancia magnética con espectroscopia, todo lo anterior en los pacientes sin causa obvia identificada que explique la conducta autística (llámense síndrome dismórfico evidente, malformación cerebral, etc.), sin embargo se inicia el tratamiento con levocarnitina y coenzima Q10, sin antes realizar algún estudio confirmatorio de la presencia del error metabólico, por lo que esto puede significar un sesgo diagnóstico.

V. OBJETIVOS

***OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia errores de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista.

***OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Enunciar las alteraciones en los niveles séricos de lactato con las que se diagnostica el error de la cadena respiratoria mitocondrial.
2. Describir los cambios en los niveles séricos de lactato y la respuesta clínica al tratamiento establecido, una vez que se estableció el diagnóstico de error de la cadena respiratoria mitocondrial.
3. Analizar las características sociodemográficas en los pacientes con autismo y sospecha de errores de la cadena respiratoria mitocondrial.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo de estudio

Retrospectivo, Descriptivo

b) Universo de estudio y lugar de trabajo

Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital de pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

***Población de estudio**

Pacientes de ambos sexos entre 2 a 15 años 9 meses, portadores de trastorno de espectro autista a los cuales se les realizaron estudios paraclínicos de pesquisa de presencia de error en la cadena respiratoria mitocondrial y se documentó, alteración en estos marcadores, además de que se inició tratamiento dirigido al error de cadena respiratoria mitocondrial, esto en el departamento de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional De Occidente Del Instituto Mexicano Del Seguro Social.

c) Calculo de la muestra:

Por conveniencia

d) Criterios de selección

***Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista no sindrómico a los cuales se les hubiera realizado estudio de pesquisa para diagnóstico de error en la cadena respiratoria mitocondrial

***Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no cumplan criterios de diagnóstico de trastorno de espectro autista.

***Criterios de Eliminación:**

- Pacientes con alteración o síndromes genéticos ya diagnosticados que presenten trastorno de espectro autista como parte de las características clínicas.

e) Variables del estudio

Dependiente

- Lactato elevado
- Tratamiento previo al diagnostico

- Tratamiento posterior al diagnóstico
- Resonancia magnética con espectroscopia
- **Independiente**
 - Diagnóstico de trastorno de espectro autista y error de cadena respiratoria mitocondrial
 - Epilepsia
 - Edad
 - Género

f) **Definición de variables**

Género: es la identificación genética y fenotípica de un individuo determinada por una combinación de aspectos genéticos que determinan que es masculino o femenino.

Edad: es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona. Una manera de clasificar es por años cumplidos considerando.

Nivel sérico de lactato: Ácido fuerte disociado casi en su totalidad en forma de lactato e hidrogeno. Acumulación de ácido láctico resulta de la glucólisis anaerobia, usualmente debido a bajos niveles de oxígeno en los tejidos por un flujo sanguíneo disminuido, también se eleva por un metabolismo hepático alterado y en ayuno. A medida que aumenta el nivel de lactato en los tejidos como muscular, hígado y eritrocitos, se disocia incrementando concentraciones en sangre. Valores de lactato normales en niños de 0.5 mg/dl a 2.4 mg/dl.

Tratamiento previo al diagnóstico: Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona, estos dados antes de establecerse un diagnóstico.

Tratamiento posterior al diagnóstico: Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona, estos dados después de establecerse un diagnóstico.

Epilepsia: enfermedad cerebral definida por uno de estas tres condiciones: 1.- Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que ocurran en un plazo superior a 24 horas; 2.- Una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y un riesgo de presentar nuevas crisis similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos un 60% de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años); 3.- Cuando se diagnostica un síndrome epiléptico.

Diagnóstico de trastorno de espectro autista y error de cadena respiratoria mitocondrial: análisis de las características clínicas presentes en el individuo, las cuales cumplen los criterios establecidos por el DSM en su última versión V, para la presencia de trastorno del espectro autista. Además, de haberse documentado incremento en los niveles séricos de lactato en su historial médico.

g) Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Definición operacional	Análisis estadístico
Genero	Cualitativa	Nominal	Género	1.Femenino 2.Masculino	Frecuencia y porcentaje
Edad	Cuantitativo	Discreta	Años	Años y meses	Mediana, rango intercuartilar
Lactato	Cuantitativa	Continua	Mg/dl	1.Nivel sérico	Mediana, rango intercuartilar
Tratamiento previo al diagnóstico de ECRM	Cualitativo	Nominal	Si No	Respuesta	Frecuencias y porcentaje
Tratamiento posterior al diagnóstico de ECRM	cualitativo	Nominal	Si No	Respuesta	Frecuencias y porcentajes
Diagnóstico de autismo y ECRM	cualitativo	Nominal	Si No	Marcadores alterados Marcadores normales	Frecuencias y porcentajes
Epilepsia	cualitativo	Nominal	Si No	Presente Ausente	Frecuencias y porcentajes

h) Desarrollo del estudio y procedimientos

- Realizaremos la búsqueda en expedientes físicos o electrónicos de pacientes menores de 15 años 11 meses y 29 días que tengan diagnóstico de trastorno de espectro autista y que se les hubiera realizado tamizaje de alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, mediante estudios paraclínicos (laboratorio). En un periodo del 2015 al 2019.

i) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

Se realizará estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, así como con medianas y rangos. Se utilizará el programa SPSS 23 y se reportarán los resultados en gráficas y tablas con Excel.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio, no implica riesgo alguno para sus participantes, porque no se utilizarán nombres ni afiliación de los pacientes y se les asignará un número progresivo en la base de datos para proteger la confidencialidad de los mismos y se revisará el expediente de los pacientes para obtener los datos necesarios para este estudio, por lo que no se someterá a ningún examen o prueba a los participantes.

Además, el estudio o protocolo se evaluará por el Comité de Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente (CLIES 1302), conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud. En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, con la finalidad de asegurar, la seguridad de los datos participantes durante el estudio.

El desarrollo del estudio se llevará a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

La finalidad que buscamos al realizar este protocolo o estudio, es buscar la presencia de una enfermedad a nivel de las células que contribuye en el funcionamiento característico de los menores con autismo. De ser así, esto abre una posibilidad de mejorar el manejo u orientar a los padres en el tratamiento.

Estos resultados, se divulgarán entre la comunidad interesada para beneficio futuro de los menores.

Buscaremos en la base de datos del hospital de pediatría a los pacientes con diagnóstico de autismo, y de estos a los que se les hubiera realizado examen de sangre para medir los niveles de lactato y que este resulte alto. A su vez tomaremos nota de las enfermedades que acompañen al autismo, como epilepsia y también de estudios adicionales que se le hubieran realizado como resonancia magnética.

VIII. RECURSOS HUMANOS, TECNOLÓGICOS Y FINANCIEROS

Recursos humanos:

Tesista: Angélica Adriana Gutiérrez Rubio. Residente de tercer año de la especialidad de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional De Occidente del IMSS.

Director de Tesis: Dr. Francisco Miguel Mercado Silva. Médico Neuróloga Pediatra adscrita al servicio de Neurología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional De Occidente del IMSS.

Asesor Metodológico: Dra. Rosa María Ortega Cortes. Médico Pediatra, Maestra en ciencias, Adscrita al departamento de enseñanza de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional De Occidente del IMSS.

Recursos materiales: No requiere de financiamiento ya que las Hojas, bolígrafos, computadora e impresora serán proporcionados por la tesista y los investigadores.

Recursos tecnológicos: La UMAE HP CMNO cuenta con infraestructura de vanguardia en procedimientos clínicos y de gabinete para el estudio y seguimiento de los pacientes de neurología pediátrica.

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades					
	Julio– Septiembre 2019	Octubre- Noviembre 2019	Diciembre 2019 – Enero 2020	Febrero 2020	Febrero 2020
1.-Revisión bibliográfica					
2.-Elaboración del protocolo					
3.Revisión del Comité.					
4.-Recolección de datos.					
5.-Codificación, procesamiento y análisis de información.					
6.-Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados					

X. RESULTADOS.

Realizamos la búsqueda de pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista (TEA) en expedientes electrónicos y físicos, así como de la base de datos del servicio de neurología pediátrica, desde el año 2015 al 2019.

Encontramos un total de 180 pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista, de los cuales se excluyeron 53; 9 de ellos portadores de un síndrome que explica las conductas y/o se acompaña del trastorno propiamente dicho; y 44 por no cumplir con los criterios descritos por el DSM V. De estos últimos, encontramos que en 39 había evidencia por electroencefalograma y evolución compatible con un síndrome de Landau Kleffner, y 5 pacientes tuvieron criterios para trastorno generalizado del desarrollo del tipo no especificado. (Grafico 1)

El número total de pacientes que cumplían criterios para TEA fue de 127, de los cuales se les realizó la determinación de estudios de laboratorio para tamizaje de error de cadena respiratoria mitocondrial, a 57 (47%); el estudio paraclínico utilizado para el diagnóstico de sospecha fue el lactato sérico (además se realizó citometría hemática, gasometría venosa y amonio sérico). Encontrando lactato mayor a 2.5mmol/L (referencia de laboratorio 0.7 - 2.1 mmol/L), se hace el diagnóstico de error de cadena respiratoria mitocondrial.

En el total de los pacientes que se determinaron los paraclínicos antes mencionados, (los cuales fueron nuestra muestra en el presente estudio), a ninguno se le sometió a estudio confirmatorio de trastorno de error de la cadena respiratoria mitocondrial (genético o por biopsia).

Se encontró el lactato elevado en 21 (37%); de estos últimos, en 3 (2.5%), se detectó acidosis metabólica y elevación de amonio en 8 (7%) de ellos. Por tanto 3.6 de cada 10 pacientes con TEA tuvieron lactato alto.

El lactato sérico promedio al diagnóstico de sospecha de error de cadena respiratoria mitocondrial fue de 3.09mg/dl.

Del total de pacientes incluidos en el estudio con lactato elevado en nuestro estudio 15 (71.5%) fueron del sexo masculino y 6 (28.5%) del sexo femenino, la edad promedio al diagnóstico del trastorno del espectro autista fue de 4.5 años, con una proporción 2.5:1 masculino-femenino. (Grafico 2)

Diecinueve de los pacientes con lactato elevado (98%), tenían tratamiento con risperidona previo a la sospecha de error de la cadena respiratoria mitocondrial; una vez realizado el diagnóstico, se inició en todos los pacientes suplementación con levocarnitina y coenzima Q10, a algunos de ellos además se agregó polivitaminas o complejo B. Se reportó mejoría clínica en 20 (95%) de ellos. La mejoría referida por los padres fue respecto a conducta para todos los pacientes y en 6 de ellos en lenguaje. 1 de los pacientes suspendió el tratamiento con levocarnitina-Coenzima Q y se refirió por los padres pérdida del lenguaje nuevamente. En los paraclínicos se documentó mejoría de los niveles de lactato en un 100% de ellos. (Tabla 1)

En 36 (63%) pacientes las cifras de lactato sérico fueron normales, 30 (83%) de estos fueron niños y 6 (17%) niñas, con un promedio de edad al diagnóstico del TEA de 2.9 años. En 11 (31%) se documentó epilepsia por electroencefalograma y 25 (69%) no la presentaron. (Tabla 1)

A su vez recolectamos datos sobre el tratamiento y las comorbilidades encontradas en los menores, como epilepsia, hipoxemia, alteraciones estructurales encontradas en estudio de imagen u otra casuística que pudiera explicar la patología. El resultado que encontramos fue que de los 122 pacientes con diagnóstico de TEA en 11 (9%) de ellos se documentó alteración estructural en estudio de imagen, 2(1.5%) tenían como antecedente prematuridad, 2 (1,5%) más obedecía a una facomatosis y 1 (0.8%) de ellos se encontró positivo para Citomegalovirus congénito. En ningún paciente con lactato elevado se documentó hipoxemia en la gasometría venosa, además de que en la citometría hemática no había evidencia de infección activa al momento de la toma.

También documentamos que, 4 (19%) pacientes recibían levetiracetam como parte del tratamiento de su epilepsia concomitante (Grafico 3), 2 (10%) recibían ácido valproico y 2 (10%) más oxcarbazepina; ninguno de ellos se refirió con mejoría de las crisis después del tratamiento con levocarnitina y coenzima Q. (Grafico 4)

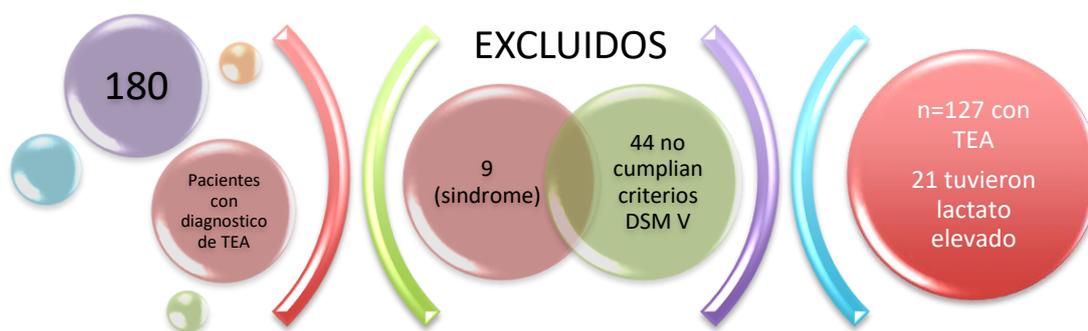
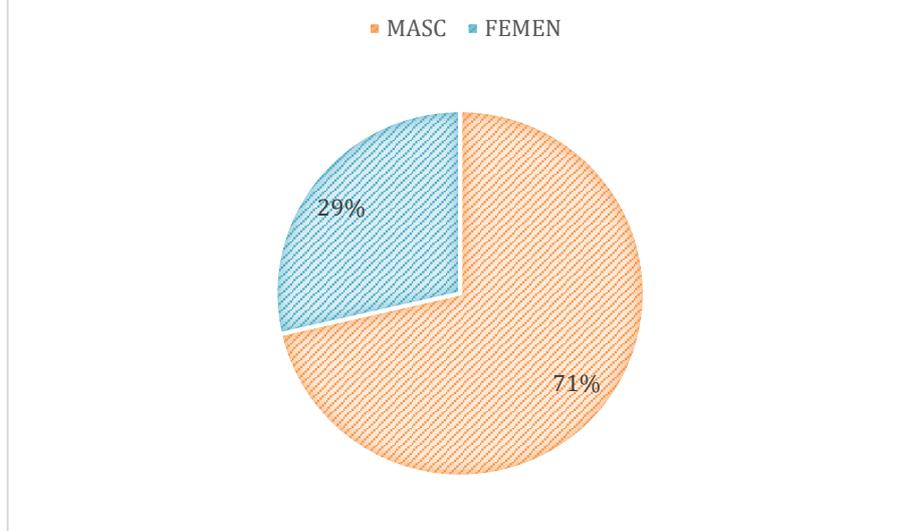


Grafico 1. Identificación de casos con Trastorno de espectro autista (TEA)

Tabla 1. Pacientes incluidos en el estudio con diagnóstico de TEA y determinación de lactato.			
	Total con TEA N= 57	Con lactato elevado N Total= 21 (37%)	Sin lactato elevado N=36 (63%)
MASC	45 (78%)	15 (71%)	30 (83%)
FEM	12 (21%)	6 (29%)	6 (17%)
EDAD PROMEDIO AL DIAGNOSTICO DE TEA	3.5 años	4.5 años	2.9 años
CON EPILEPSIA	19 (33%)	8 (38%)	11 (31%)
SIN EPILEPSIA	38 (66%)	13 (62%)	25 (69%)
HIPERAMONEMIA	8 (14%)	8 (38%)	0
ACIDOSIS METABOLICA	3 (5%)	3 (14%)	0
TRATAMIENTO PREVIO A DETERMINACION DE LACTATO			
RISPERIDONA		17 (80%)	32 (89%)
SIN RISPERIDONA		4 (19%)	4 (11%)

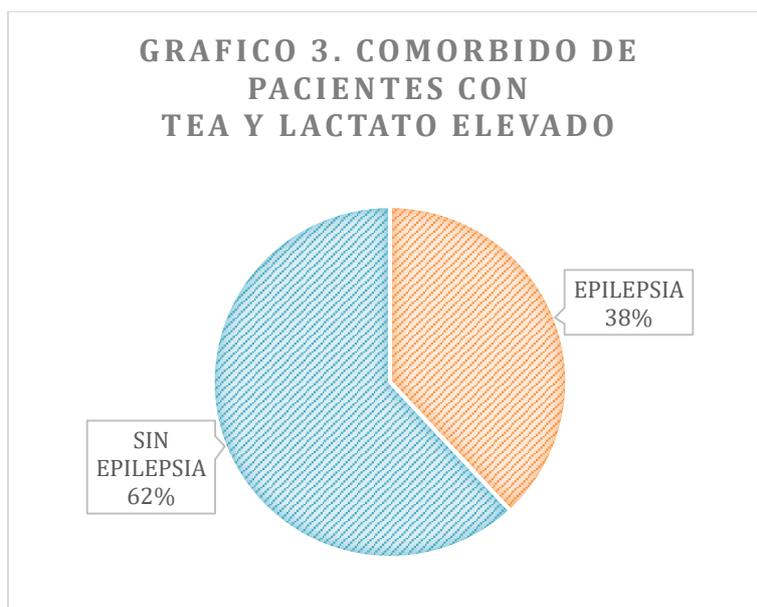
TEA: Trastorno del espectro autista

GRAFICO 2. DISTRIBUCION POR SEXO.



Nuestro estudio tuvo como objetivo principal determinar la prevalencia de la sospecha de errores de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA); dentro de nuestra búsqueda de datos logramos recabar información entre los años 2015 al 2019 de los pacientes que tuvieron diagnóstico de TEA, en la población atendida en la UMAE CMNO, con y sin sospecha de alteraciones metabólicas, lo que nos ayudó a inferir de manera indirecta la prevalencia del trastorno en nuestra población.

GRAFICO 3. COMORBIDO DE PACIENTES CON TEA Y LACTATO ELEVADO



TEA: trastorno de espectro autista

Encontramos pues, que en nuestro centro se atiende un aproximado de 9,464 niños en consulta externa de nuestro servicio, lo que nos permite hacer una inferencia aproximada de que existe una prevalencia de 1.3/100 niños atendidos solo en el servicio de Neurología pediátrica de nuestra unidad. Respecto al dato anterior cabe señalar que se trata de población con derechohabencia en IMSS, por lo que no es concluyente este dato para estimar la prevalencia en el estado, dado que en nuestra unidad atendemos población de otras entidades del país. En comparativa con lo descrito en el estudio de prevalencia en Guanajuato (1/115), son datos muy similares. (Tabla 2)

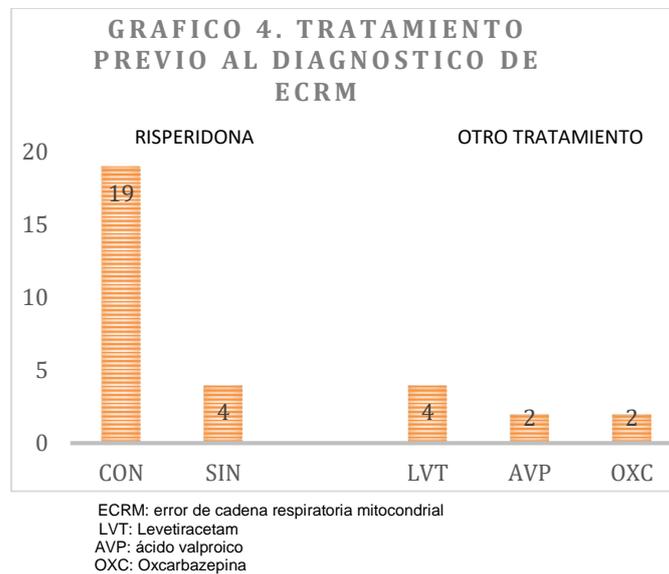


Tabla 2. Prevalencia de pacientes con TEA 2015 – 2019			
N= 127	N	%	Edad al diagnostico
Masc	98	77	3.6 años
Fem	29	23	3.1 años
Preval. 1.3/100	Rel. 3.3:1		

TEA: trastorno del espectro autista
Preval.: prevalencia
Rel.: relación masculino/femenino

XI. DISCUSION.

Se ha descrito en la literatura, la prevalencia a nivel mundial del trastorno de espectro autista y se estima que oscila entre 1 por cada 160 niños, sin embargo, los reportes varían en cada país. En México en el 2016 se realizó el primer estudio de prevalencia de trastorno de espectro autista en México, en León Guanajuato, donde Fombonne y cols., reportaron solo en el estado 1 de cada 115 niños portadores de la entidad. En nuestra población encontramos una prevalencia de 1.3 por cada 100 niños atendidos en el centro hospitalario, muy similar a lo reportado en León, sin embargo, en nuestros datos convendría anexar la estadística de otras dependencias como secretaria de salud y las unidades de DIF (desarrollo integral para la familia) del estado.

En cuanto a su distribución por sexo, se ha reportado una relación de 4:1 con mayor afección en los hombres. Nosotros documentamos una proporción 3.3:1 niños-niñas con relación al sexo, como se describe en la literatura internacional.

Respecto a lo encontrado en relación a los errores de cadena respiratoria mitocondrial, es importante señalar que el diagnóstico se infiere por la determinación en 1 o 2 ocasiones de hiperlactatemia en suero, que no se explique por otra condición aguda, en la literatura, se describe como lactato alto a un resultado mayor a 1.8mmol/L, sin embargo, en nuestro hospital la cifra se toma más alta (2.5mmol/L). Este hallazgo supone una alta sospecha de un error en la producción de energía, sin ser el método diagnóstico definitivo, dado que se aconseja la determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo como una forma más confiable para documentar la elevación del lactato.

Sabemos que, la secuencia diagnóstica es realizar un estudio confirmatorio, de elección una biopsia muscular, de lo contrario el diagnóstico continúa siendo de sospecha, por lo que nuestro estudio es una inferencia indirecta de la prevalencia de este error metabólico en los pacientes con trastorno del espectro autista.

Entonces pues, según nuestros resultados, poco más de 3 de cada 10 niños con trastorno del espectro autista de nuestra muestra tenían elevación en el lactato, sin embargo, solo se determinó el lactato sérico en 57 (46%) niños, de 122. Del resto de los menores (65 (53%)), en 15 se identificó alguna alteración estructural, infecciosa o causa específica que explica el diagnóstico, y en 50 (40%)

desconocemos el estado de producción de energía, por lo que la prevalencia debería evaluarse una vez obteniendo el resultado del lactato en el resto de los pacientes.

Como grupo de trabajo, reconocemos que el trastorno del espectro autista obedece a múltiples causas, por lo que la aseveración de que, un error de la cadena respiratoria mitocondrial pueda considerarse como la etiología determinante sería muy arriesgado. Yenkovyan y cols. (2017) en su artículo de revisión sobre los avances en el entendimiento de la fisiopatología del trastorno del espectro de autismo, describen las últimas teorías sobre la fisiopatología de esta entidad; la mayor parte de ellas enfocadas en alteraciones en la sinaptización ya sea por errores de poda, migración, desbalance entre la excitación-inhibición, y participación de la epigenética. Sin embargo, hay evidencia como la encontrada por Tang et al. (2013), donde identifican en las neuronas piramidales déficit en los complejos I, II y IV de la cadena respiratoria mitocondrial.

Por lo anterior, no es exagerada, la sospecha de una alteración metabólica como parte del componente fisiopatológico en el comportamiento de este trastorno, así que, la búsqueda del mismo puede ser altamente recomendable.

El resto de los pacientes a los que no se determinó el lactato, deducimos por lo menos que en 16 de ellos había una causa identificable que puede explicar el trastorno, por lo que a los demás pacientes puede ser recomendable brindarse la oportunidad del tamizaje del error metabólico.

En cuanto a la evolución posterior al inicio de tratamiento con levocarnitina y coenzima Q, no contamos con una escala de mejoría para hacer una medición cuantitativa objetiva de la mejoría, nos basamos en lo referido por los padres sobre la socialización, la tolerancia a la frustración, desarrollo de la comunicación, juego imaginativo, estereotipias, etc. La mayoría de los padres (95%) refieren mejoría en conducta respecto a mas tolerancia al ambiente, mejoría en las rabietas y mayor socialización, y lenguaje tomamos en cuenta aumento en el número de palabras de manera subjetiva. Por lo que el inicio del tratamiento ante la sospecha hace las veces de prueba terapéutica, y, por tanto, es un fuerte apoyo para la sospecha del error de la cadena respiratoria

mitocondrial. Bajo este tenor, los resultados obtenidos deberían ser tomados en cuenta con sus respectivas previsiones dado que se tratan de inferencias subjetivas y el comportamiento de cada paciente varía de acuerdo a la evolución del trastorno.

Nos llamó la atención al inicio del estudio que, 39 niños con diagnóstico inicial de trastorno del espectro autista, se documentara epilepsia por electroencefalograma y al revisar el caso, se determinó que se trataba de un síndrome de Landau Kleffner, por lo que esta patología fue nuestro principal diagnóstico diferencial.

La cantidad de pacientes con el trastorno del espectro autista va en aumento, y con ello la demanda de los servicios de salud y de estrategias para la mejora en la calidad de vida de los pequeños y sus familias. Por lo anterior, encontrar una manera de brindar una línea de soporte y mejorar el desarrollo de los menores es significativo, más que nada para garantizar, en la medida de lo posible, la autonomía de los pacientes y disminuir la sobrecarga en el cuidador, ampliamente descrita en la literatura.

XII. CONCLUSIONES.

El presente estudio nos brindó la posibilidad de inferir una prevalencia del trastorno del espectro autista en nuestra población, muy similar a lo reportado en nuestro país en el 2016 en el estado de Guanajuato. Además de que confirmamos la afección con mayor frecuencia en el sexo masculino.

Con los datos que recabamos no es posible determinar la prevalencia de errores de la cadena respiratoria mitocondrial en los pacientes con trastorno de espectro autista, sin embargo, podemos inferir que 3.6 por cada 10 niños presentan este error en la producción de energía y con tratamiento al menos 95% podemos ver mejoría.

Es recomendable la determinación de lactato (sérico o en líquido cefalorraquídeo) en niños con trastorno del espectro autista. Los resultados deben ser interpretados en el contexto clínico del paciente.

La sospecha error metabólico puede identificarse en una muestra sérica de lactato, por lo que no se justifica el riesgo de la toma de líquido cefalorraquídeo.

Es recomendable, en caso de determinarse lactato alto (sérico o en líquido cefalorraquídeo) la confirmación del trastorno por otros medios diagnósticos como biopsia muscular o estudios de biología molecular para contar con el diagnóstico de certeza.

En los niños que se determine lactato alto, una alternativa de manejo es la suplementación con coenzima Q y levocarnitina, ya que se reportó mejoría con esta terapéutica.

Para fortalecer la evaluación de la evolución clínica de manera objetiva, sería conveniente la administración de algún instrumento de medición estandarizado.

En los niños que se identifique características clínicas de trastorno de espectro autista es recomendable extender el estudio con un electroencefalograma para descartar presencia de epilepsia concomitante.

Sería conveniente realizar un estudio de prevalencia del trastorno del espectro autista en nuestra población en cooperación con otras dependencias.

XIII. REFERENCIAS

- 1 HADJIXENOFONTOS, A., SCHMIDT, M.A., WHITEHEAD, P.L., ET AL. (2013) EVALUATING MITOCHONDRIAL DNA VARIATION IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS. ANN HUM GENET. JAN;77(1):9- 21.
- 2 FRYE, RE ET AL. (2013) UNIQUE ACYL – CARNITINA PROFILES ARE POTENCIAL BIOMARKERS FOR ACQUIRED MITOCHONDRIAL DISEASE IN AUTISM SPECTRUM DISORDER TRANS F PSYCHIATRY, 3: (1) E220
- 3 GOH, S., DONG, Z., ZHANG, Y., ET AL. (2014) MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A NEUROBIOLOGICAL SUBTYPE OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: EVIDENCE FROM BRAIN IMAGING. JAMA PSYCHIATRY. APR 9
- 4 GARRABÉ DE LARA, JEAN. (2012). EL AUTISMO: HISTORIA Y CLASIFICACIONES. SALUD MENTAL, 35(3), 257-261.
- 5 MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES VERSIÓN V (DSM-V)(2018). AMERICAN PSYCHIARIC ASSOCIATION.
- 6 VALIENTE PALLEJÀ A. ET AL (2018) GENETIC AND CLINICAL EVIDENCE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN AUTISM SPECTRUM DISORDER AND INTELLECTUAL DISABILITY. CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD MENTAL, CIBERSAM, MADRID, SPAIN, BASIC AND CLINICAL NEUROSCIENCE – GENETICS AND EPIGENETICS.; S596
- 7 RODRÍGUEZ-BARRIONUEVO, A.C., RODRÍGUEZ-VIVES M. A. (2002) DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL AUTISMO REV NEUROL; 34 (SUPL 1): S72-S77.
- 8 ROSSIGNOL DA, RE FRYE, (2011) MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. MOLECULAR PSYCHIATRY, 1–25
- 9 ARREDONDO F., A ET AL. (2012). MOLECULAR BASIS OF MITOCHONDRIAL DISEASES MEDISAN;16(5): 802
- 10 CASTRO-GAGO Y COLS. (2008) CURRENT ASPECTS OF MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN DISORDERS DURING CHILDHOOD AND ADOLESCENCE. REV ESP PEDIATR 64(2):213-237
- 11 VALENTI D. ET AL. (2014) MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A CENTRAL ACTOR IN INTELLECTUAL DISABILITY-RELATED DISEASES: AN OVERVIEW OF DOWN SYNDROME, AUTISM, FRAGILE X AND RETT SÍNDROME, / NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS 46 202–217 [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.NEUBIOREV.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.012)
- 12 ARPA-GUTIÉRREZ, F.J. ET AL. (2015) MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN DISEASES. EVALUATION AND VARIABILITY IN 52 PATIENTS REV NEUROL 41 (8): 449-454
- 13 PUÑAL, JESUS E. ET AL. (2008). ENFERMEDADES MITOCONDRIALES, HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO, SANTIAGO DE COMPOSTELA. PROTOCOLOS DIAGNÓSTICO TERAPEÚTICOS DE LA AEP: NEUROLOGÍA

- 14 CAMPISTOL, JAUME. (2013). ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS ENFERMEDADES NEUROMETABÓLICAS BASADA EN LA CLÍNICA, ESTUDIOS METABÓLICOS Y NEUROIMAGENOLÓGICOS. MEDICINA (BUENOS AIRES), 73(SUPL. 1), 55-62.
- 15 PALLARÉS Q., E. Y COLS. (2002). ACIDOSIS LÁCTICA EN PEDIATRÍA QUÍMICA CLÍNICA; 21 (4)
- 16 GARCÍA PEÑAS JJ (2008) AUTISMO, EPILEPSIA Y ENFERMEDAD MITOCONDRIAL: PUNTOS DE ENCUENTRO REVISTA DE NEUROLOGÍA 46(SUPL 1): 78-85
- 17 LERMAN-SAGIE T, LESHINSKY-SILVER E, WATEMBERG N, LEV D. (2004) SHOULD AUTISTIC CHILDREN BE EVALUATED FOR MITOCHONDRIAL DISORDERS? J CHILD NEUROL; 19: 379-81
- 18 TANG ET AL. (2013) MITOCHONDRIAL ABNORMALITIES IN TEMPORAL LOBE OF AUTISTIC BRAIN. NEUROBIOL. OF DIS. JAN; 54(4): 349-361. DOI: 10.1016/J.NBD.2013.01.006
- 19 HERNANDEZ, D. (2015) NEUROIMAGING TECHNIQUES AND THEIR USEFULNESS IN UNDERSTANDING THE ETIOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS (ASD) TESIS DE GRADO. UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
- 20 GOH S., PETERSON B.S (2012) IMAGING EVIDENCE FOR DISTURBANCES IN MULTIPLE LEARNING AND MEMORY SYSTEMS IN PERSONS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY, 54: 208–213
- 21 MULAS, F. ET AL. (2005). BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS ESPECÍFICOS DE LA COMUNICACIÓN (ESPECTRO AUTISTA). REV NEUROL; 41 (SUPL 1): S149-S153
- 22 ZEEGERS, M., ET AL. (2007). PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN DEVELOPMENTALLY DELAYED YOUNG BOYS WITH OR WITHOUT AUTISM. JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION, 114(2), 289-295.
- 23 MAYADA ET AL. (2012) GLOBAL PREVALENCE OF AUTISM AND OTHER PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS. AUTISM RES. JUN; 5(3): 160–179.
- 24 ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2017)
- 25 FOMBONNE E, MARCIN C, MANERO A, BRUNO R, ET A.(2016)PREVALENCE OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN GUANAJUATO, MEXICO: THE LEON SURVEY. J AUTISM DEV DISORD. MAY;46(5):1669-85.

XIV. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Número de identificación: _____

Datos sociodemográficos:

Edad: _____

Sexo: Masculino___ Femenino___

Tratamiento actual:

Levocarnitina: sí ___ No___

Coenzima Q: si___ No___

Polivitaminas:

Tratamiento previo: _____

Comorbilidades:

Epilepsia

Retraso del desarrollo

Retraso mental

IQ medido si ___ No___

Retraso en las habilidades escolares

Otros: _____

Resultados de laboratorio:

	<i>inicial</i>	<i>Post tratamiento</i>
Lactato		
pH (venoso)		
Bicarbonato		
PCO2 (venoso)		
Amonio		
RMN Descripción:		

Anexo 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: PREVALENCIA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA E HIPERLACTATEMIA COMO SOSPECHA DE ERROR DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

Paciente No.:

Entiendo el propósito de esta investigación.

Mi médico ha respondido a todas mis preguntas sobre esta investigación.

He tenido tiempo suficiente para considerar la participación de los datos de mi hijo en esta investigación y soy consciente de que la participación en esta investigación es totalmente voluntaria.

Entiendo que puedo tomar la decisión de abandonar la participación de mi hijo, comunicándoselo a mi médico: Cuando yo quiera, Sin tener que dar ninguna explicación y Sin que afecte al cuidado de mi hijo.

Entiendo y acepto que los datos de mi hijo se recogerán de su expediente, utilizados y transformados (de forma manual y por computadora) por los investigadores.

Los datos de mi hijo son confidenciales y no se utilizarán su nombre ni otras características que lo puedan identificar.

Autorizo a mis médicos y a la institución facilitar la información necesaria sobre mí hijo para realizar esta investigación.

He hablado con:..... (Nombre y Apellidos del investigador) Doy libremente mi consentimiento para que mi hijo (nombre del paciente):
_____ participe en esta investigación.

Nombre del Padre, madre o tutor. Firma del padre, madre o tutor Fecha

Nombre del Investigador Firma del Investigador Fecha

ANEXO 3.

Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a _____

El C. Francisco Miguel Mercado Silva (Investigador responsable) del proyecto titulado **“PREVALENCIA DE ERRORES DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA”**, con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a _____ de _____ 2019, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Francisco Miguel Mercado Silva