

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales

Campos Y¹; Pineda M²; García Silva MT¹;
Montoya J³; Antoni L. Andreu⁴

¹Hospital 12 de Octubre. Madrid.

² Hospital San Juan de Dios. Barcelona.

³Facultad de Veterinaria.
Universidad de Zaragoza.

⁴Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Palabras clave: mitocondria, encefalomiopatías mitocondriales, cadena respiratoria mitocondrial, ADN mitocondrial.

Correspondencia:

Dra. Yolanda Campos.

Centro de Investigación.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Avda. Córdoba, s/n.

28041 Madrid

e-mail: ycamposg@yahoo.es

Introducción

Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un amplio grupo de enfermedades cuyo nexo de unión es una alteración en el paso final del metabolismo oxidativo, la cadena respiratoria mitocondrial (CR), con la consiguiente disminución de producción de energía en forma de ATP.

Aunque existen síndromes clínicos perfectamente definidos, en muchas ocasiones el paciente presenta una asociación de síntomas y signos que pueden modificarse a lo largo de la evolución del proceso, por lo que el estudio de la enfermedad mitocondrial puede ser complejo. El diagnóstico final ha de realizarse conjugando varios factores: clínicos, bioquímicos (valoración de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria), anatomopatológicos y genéticos. Según los resultados obtenidos podremos obtener un diagnóstico confirmatorio, probable, posible o descartar la enfermedad (1).

Cadena respiratoria mitocondrial

Una de las funciones primordiales de la mitocondria, orgánulo citoplasmático que posee su propia dotación genética, el ADN mitocondrial (ADNmt), es la producción de energía a partir de la oxidación aeróbica de sustratos. El proceso oxidativo final tiene lugar en la CR, encargada de transformar los potenciales de óxido-reducción generados en energía, mediante el acoplamiento a la fosforilación oxidativa.

La glucólisis y el ciclo del ácido cítrico generan de por sí una cantidad relativamente baja de energía en forma de ATP. Sin embargo, seis pasos de deshidrogenación (uno en la glucólisis, otro en la reacción de la piruvato deshidrogenasa y cuatro más en el ciclo de Krebs) reducen, en total, 10 moles de NAD^+ a NADH y dos moles de FAD a FADH_2 , por mol de glucosa. La reoxidación de estos equivalentes reduc-

tores genera la mayor parte de la energía necesaria para la síntesis de ATP. La reoxidación del NADH y FADH₂ es un proceso en el que se producen reacciones acopladas de oxidación-reducción, con el paso de electrones a través de los complejos enzimáticos de la CR, integrados en la membrana interna mitocondrial (Fig. 1). El complejo I (NADH-CoQ oxidorreductasa) transporta los equivalentes reductores desde el NADH al "pool" de Coenzima Q (CoQ). Está formado por, al menos, 43 polipéptidos, siete de los cuales están codificados por el ADNmt. El complejo II (succinato-CoQ oxidorreductasa) reoxida el FADH₂ y transporta los electrones al CoQ. Está formado por dos subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH) y otras dos que actúan en su anclaje a la membrana (subunidades C y D), todas ellas codificadas por el ADN nuclear (ADNn). El complejo III (ubiquinol-citocromo c oxidorreductasa) transporta los electrones desde el CoQ al citocromo c. Contiene 11 subunidades, una de las cuales, el citocromo b, está codificado por el ADNmt. El complejo IV (citocromo c oxidasa) cataliza la transferencia de electrones desde el citocromo c al O₂ para producir agua. Está formado por 13 subunidades, tres de las cuales están codificadas por el ADNmt. La energía liberada en estos procesos se utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana (a través de los complejos I, III y IV), y el gradiente electroquímico generado es utilizado para la síntesis de ATP en el complejo V (ATP sintasa). Este complejo está formado por, al menos, 14 subunidades, dos de las cuales son codificadas por el ADNmt. Además, para un perfecto rendimiento de la cadena respiratoria mitocondrial es necesario un funcionamiento adecuado de otras tres enzimas: dihidroorotato-CoQ oxidorreductasa (DHO-CoQO), flavoproteína transportadora de electrones-CoQ oxidorreductasa (ETF-CoQO) y el translocador de nucleótidos de adenina (ANT), encargado de exportar al exterior el ATP sintetizado, a la vez que introduce en la matriz ADP y P_i.

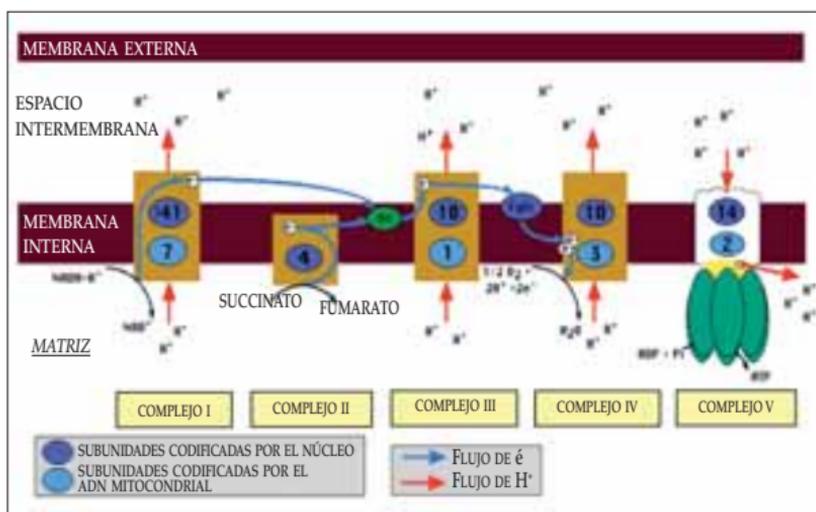


Fig. 1. Representación de la cadena respiratoria mitocondrial, mostrando los complejos enzimáticos embebidos en la membrana interna mitocondrial y el flujo de electrones y protones.

Aunque no existe un conocimiento total acerca de la estructura y función de la cadena respiratoria, cualquier déficit enzimático que afecte a la misma, independientemente de su localización, afectará marcadamente al metabolismo celular. Una consecuencia directa será la limitación en la cantidad de ATP intracelular, aunque también se producirán otro tipo de efectos metabólicos. Entre ellos, una marcada alteración del metabolismo de los carbohidratos y de la β -oxidación. Como consecuencia de ello, será posible encontrar un incremento de las ratios lactato/piruvato y β -OH butirato/acetoacetato, con la elevación secundaria en plasma de los niveles de lactato, detectada frecuentemente en estos pacientes.

Diagnóstico clínico

Como ya es bien conocido, el diagnóstico de las enfermedades del metabolismo energético mitocondrial puede resultar muy complejo. Esta complejidad se debe

esencialmente a dos factores: en primer lugar, la presentación clínica y las alteraciones bioquímicas detectadas por el análisis de metabolitos en fluidos biológicos no son específicas del defecto metabólico; por otro lado, las pruebas bioquímicas no siempre son informativas, y la obtención de resultados normales no descarta la presencia de una enfermedad mitocondrial y por ello, en ocasiones, se requieren pruebas dinámicas que pongan de manifiesto la alteración del metabolismo energético (2). Dichas pruebas deben estar estandarizadas, debe seguirse exactamente los protocolos para su realización de forma que sea correcta la interpretación de los resultados (Fig. 2).

Esto hace que el diagnóstico bioquímico y la localización del defecto genético sólo se consiga en muchos casos tras una larga serie de estudios bioquímicos y moleculares en diferentes tejidos, especialmente en los más afectados clínicamente.

Se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración completa. Para alcanzar el diagnóstico es fundamental el continuo diálogo entre clínicos, bioquímicos y genetistas, ya que existen un gran número de mutaciones del ADN mitocondrial y ADN nuclear.

Otro punto muy importante es mantener un buen diálogo con los padres y/o el paciente y darles una información exacta y correcta, ayudándose de dibujos e imágenes que faciliten su comprensión. Hemos realizado un tríptico que se entrega a las familias.

Finalmente se ha de tener en cuenta que debemos evitar pruebas innecesarias y realizar los estudios en los tejidos adecuados y que siempre deben ir acompañados de un consentimiento informado según la legislación vigentes.

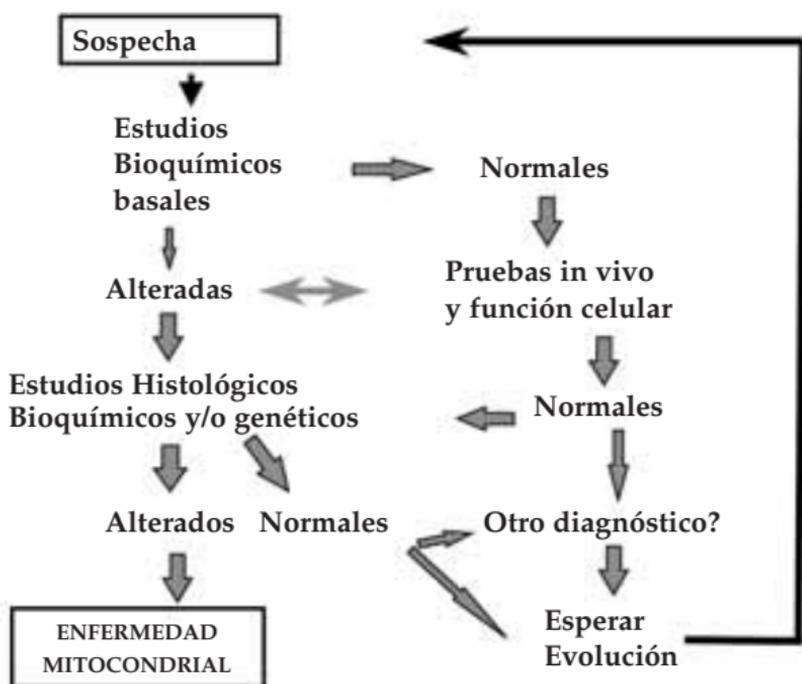


Fig. 2. Protocolo diagnóstico.

Tras realizar un estudio de extensión de la enfermedad, con los exámenes pertinentes, la pauta que proponemos podría resumirse de la siguiente forma:

A) Estudios Bioquímicos iniciales

1º Análisis basal de metabolitos

- Lactato, piruvato y cuerpos cetónicos (hidroxibutirato y acetoacetato) en sangre. El signo bioquímico fundamental es la hiperlactacidemia. Además, la relación lactato/piruvato se suele encontrar aumentada en pacientes con defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. Si se halla descendida, se debe sospechar defectos del complejo piruvato deshidrogenasa. La obtención de muestras de sangre venosa para la determinación de lactato es crítica, y se debe evitar el uso prolongado del torniquete y en la medida de lo

posible, el llanto y movimiento del paciente pediátrico.

- Determinación de CPK, CoQ10, alfa-tocoferol, urato, amonio, biotinidasa, aminoácidos (alanina) y carnitina (libre, total y acilcarnitinas) en plasma y/o suero. Análisis de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina. Estas determinaciones se pueden realizar en la primera fase del estudio, ya que nos permitirán confirmar la presencia de una hiperlactacidemia verdadera e iniciar el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden causar hiperlactacidemia (deficiencia de biotinidasa, acidemias orgánicas). La determinación de timidina en sangre es un test diagnóstico que se debe realizar en pacientes con síntomas neurogastrointestinales (MNGIE), cuando se sospecha un déficit de timidina fosforilasa.
- Análisis de metabolitos en líquido cefalorraquídeo (LCR). Es recomendable realizarlo cuando los metabolitos séricos son normales y/o el cuadro clínico es de afectación central: se puede cuantificar proteínas, glucosa, lactato, piruvato, aminoácidos y folato. En algunas entidades, su estudio es muy importante para orientar el diagnóstico (enfermedad de Kearns-Sayre).

2º Pruebas dinámicas

- Prueba de sobrecarga de glucosa. Tras administrar 2 gr de glucosa por Kg de peso, se determina en condiciones basales y una hora post-sobrecarga la concentración de lactato, piruvato, cuerpos cetónicos y aminoácidos en sangre y el perfil de ácidos orgánicos en orina. El fundamento de esta prueba es el de revelar defectos del metabolismo energético mitocondrial que en condiciones basales no se observan, y que se manifiestan principalmente con aumento

del lactato y de la alanina tras la sobrecarga. Los pacientes con enfermedad mitocondrial pueden mostrar un aumento de lactato superior a los límites de referencia por edad (2-2,5 mmol/L), dato que nos indicará la necesidad de continuar con otros estudios diagnósticos. Por su relativa facilidad de realización e interpretación, es la prueba de elección en pacientes pediátricos.

- Prueba de esfuerzo, con determinación de CPK, lactato, piruvato y aminoácidos (alanina) basal y post-esfuerzo y ácidos orgánicos en orina basal y post-esfuerzo. (sólo se puede realizar en niños mayores que colaboran, o en adultos). Es una prueba más difícil de estandarizar, especialmente respecto al tipo e intensidad de ejercicio a realizar, ya que el umbral anaeróbico de cada paciente es diferente.

3º Estudio del metabolismo energético en células mononucleares

- Determinación de la función de la cadena respiratoria mitocondrial en células mononucleares por medio del análisis del consumo de oxígeno (polarografía). Esta prueba tiene la ventaja de que valora el metabolismo energético en fresco, pero su realización e interpretación es difícil, por lo que su utilización está restringida a Laboratorios con amplia experiencia en el tema.

B) Exámenes clínicos complementarios

1º Estudios oftalmológicos

- Fondo de ojo: detección de posible atrofia óptica o retinitis pigmentaria. Estas alteraciones pueden aparecer hasta en el 75% de los casos, dependiendo de la etapa evolutiva.
- Agudeza visual y campimetría. Se aconseja ante la sospecha de un LHON (atrofia óptica de Leber).

- Motilidad ocular. Se explora detenidamente en la CPEO (oftalmoplejía externa progresiva crónica) y en el síndrome de Kearns-Sayre.

2º Estudios Neurofisiológicos

- Electromiografía y Velocidad de Conducción: determinará si existe afectación periférica, neuroaxonal o desmielinizante, de motoneurona anterior y muscular.
- Potenciales Evocados Auditivos y Visuales: En la mayoría de los casos se hallan afectados y permiten un seguimiento de la evolución de la enfermedad en controles sucesivos.
- Electrorretinografía: se debe realizar siempre, especialmente cuando se sospecha una retinitis pigmentaria (puede detectar la retinopatía antes que sea visible en el fondo de ojo, especialmente en el NARP (síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria) y en el síndrome de Kearns Sayre.
- Electroencefalograma con registro de vigilia y sueño: objetiva las lesiones en el SNC, la existencia de anomalías electroencefalográficas y epilepsia. Con la poligrafía registramos las mioclonías especialmente en el MERRF (síndrome de epilepsia mioclónica y fibras rojo rasgadas), y podemos evaluar si las mioclonías son de origen central o bien espinal. El ritmo de base se va deteriorando con la evolución de la enfermedad.

3º Neuroimagen

- La Resonancia Nuclear Magnética Craneal convencional (RNM) nos pone de manifiesto las lesiones hiperintensas en núcleos de la base y tronco en el síndrome de Leigh. Las lesiones vasculares agudas especialmente de los lóbulos occipitales son características del MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de stroke-like). La atrofia cerebral y/o cerebelosa puede aparecer con carácter evolutivo en el curso

de la enfermedad. La presencia de anomalías difusas de la sustancia blanca central son características del Kearns-Sayre y del déficit del Complejo-II de la cadena respiratoria.

- La RNM craneal con espectroscopía valora además la presencia de ácido láctico, el grado de mielinización y la pérdida neuronal. Esta técnica determina además la concentración de colina, creatina y acetil-L-aspartato, que es un buen marcador de la viabilidad celular.
- La realización del TAC craneal se recomienda si se sospecha la presencia de calcificaciones (Kearns-Sayre y MELAS).

*Con la aplicación de estas pruebas, se detecta una frecuencia de alteraciones en el 80% de los pacientes, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad.

4º Test de evaluación Cognitiva

- En las formas clínicas con posible deterioro cognitivo es importante realizar un estudio neuropsicológico por medio del Test de WISC-R y otros, o bien en niños menores de 6 años por medio de un test de desarrollo (Baby-Bender, Llevant).

5º Estudios en otros órganos o sistemas

- **La determinación del metabolismo energético muscular** se puede evaluar con Resonancia magnética y espectroscopia con ^{31}P , midiendo la relación fosfocreatina (PCr)/ fosfato inorgánico (Pi) en reposo, con el ejercicio y durante la recuperación. En pacientes con enfermedad mitocondrial, la relación PCr/Pi es baja en reposo, desciende mucho con el ejercicio y presenta una recuperación muy lenta. Desde un punto de vista práctico, esta prueba requiere cooperación del paciente y por tanto es difícil de realizar en niños.
- **Estudio cardiológico:** se debe buscar la presencia de miocardiopatía hipertrófica o dilatada y bloqueos de conducción o síndrome de

hiperexcitabilidad. Estos son frecuentes en la infancia y su presencia puede derivar en la colocación de un marcapasos (Kearns-Sayre).

- **Estudio ORL:** se debe descartar una hipocusia y realizar una audiometría, valorando la necesidad de colocar audífonos o implantes cocleares si la lesión es de origen coclear (MERRF, MELAS, NARP, Kearns-Sayre).
- **Estudio endocrinológico:** Abarca varios aspectos, de los que destacamos: 1) Somatometría en cada control ante cualquier anomalía se realizaran los estudios pertinentes. 2) El estudio de una posible diabetes y del hipoparatiroidismo se realiza siempre que los signos clínicos lo aconsejen (Pearson, Kearns-Sayre, MELAS etc.). 3) El Test de ACTH para valorar la respuesta de cortisol se suele realizar al principio del seguimiento del paciente. Si el paciente se descompensa, se recomienda analizar el cortisol en ese momento para poder aplicar si se precisa, tratamiento con corticoides.
- **Estudio nefrológico:** Es preciso realizar una función renal completa, que incluya determinaciones en orina de 24 horas y exploración de la filtración glomerular y de todas las funciones tubulares. Con estas pruebas, se puede detectar un síndrome de Fanconi u otras anomalías más sutiles que pasarían desapercibidas con estudios más sencillos (Kearns-Sayre, Pearson, MELAS).
- **Estudio hematológico:** se han descrito diferentes tipos de alteraciones hematológicas que afectan a las tres series celulares (anemias macrocítica o sideroblástica, síndrome mielodisplásico, pancitopenia con médula aplásica, neutropenia y trombopenia). Es de especial interés realizar estudios hematológicos (punción de médula ósea) ante la sospecha de una enfermedad de Pearson.

- **Estudio gastroenterológico:** Son frecuentes en los niños pequeños los problemas de alimentación y reflujo gastroesofágico. Pueden presentar vómitos recurrentes, diarrea crónica, fallo del medro, disfunción pancreática exocrina (enfermedad de Pearson) y episodios de pseudobstrucción intestinal. Ante una afectación predominantemente gastrointestinal, debería sospecharse un síndrome de MNGIE. El hígado es un órgano que se afecta con frecuencia en las enfermedades mitocondriales (hepatomegalia progresiva, fallo hepático inducido por Valproato, fallo hepático agudo asociado a depleciones del mtDNA).
- **Estudio Nutricional:** Se realizará según las formas clínicas y en cada caso en concreto, especialmente en los enfermos con retardo pondoestatural y es aconsejable evaluar el estado nutricional antes de iniciar cualquier tratamiento dietético y si se precisa la colocación de alimentación enteral.

6º Registros Audiovisuales

- Una vez diagnosticado el paciente, es muy aconsejable tomar fotografías y registrar en vídeo a los pacientes, ya que esto nos permitirá evaluar la evolución de los pacientes, especialmente si se inicia algún tratamiento.

Esta pauta de estudio se acompaña del siguiente recordatorio

Uno de los mayores avances de la última década en el campo de la pediatría ha sido el reconocimiento de las anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias, capaces de causar importantes alteraciones metabólicas, principalmente en las vías de producción de energía. Todas las células, órganos y tejidos requieren energía para su buen funcionamiento y, si ésta falla, pueden verse más o menos afectados dependiendo de sus necesidades energéticas. El principal sistema generador de energía, la fosforilación oxidativa, implica a

numerosas proteínas, 13 de ellas codificadas por el ADN mitocondrial y la gran mayoría por el ADN nuclear. Las enfermedades mitocondriales resultan, pues, de mutaciones en ambos genomas y de fallos en la interacción de los mismos. Todo ello, da lugar a un amplio espectro de signos y síntomas clínicos (Tabla I), que implica una gran variedad de presentaciones clínicas diferentes (Tabla II).

El conocimiento actual de las enfermedades mitocondriales ha cambiado el concepto clásico de las mismas, que se centraba en los síntomas neuromusculares, demostrándose que, aún cuando éstos sean a menudo predominantes, dados los especiales requerimientos energéticos de estos dos sistemas, estas enfermedades pueden afectar a cualquier tejido, órgano y sistema, a cualquier edad y con cualquier tipo de herencia, debido al doble origen genético de los complejos de la cadena respiratoria (ADNn y ADNmt).

Así, debe sospecharse un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial ante cualquier paciente que presente una asociación inexplicable de dos o más síntomas, con un curso clínico rápidamente progresivo, y que afecte tejidos y órganos aparentemente no relacionados. Es importante tener en cuenta que cualquiera que sea la edad de inicio y el síntoma inicial de la enfermedad, la principal característica es el incremento progresivo de tejidos afectados durante el curso de la enfermedad, de forma que el sistema nervioso central se halla casi siempre involucrado en los estadios avanzados de la misma.

Los síntomas iniciales normalmente persisten y lentamente empeoran, pero en algunas ocasiones pueden mejorar o bien incluso desaparecer a medida que otros órganos se van afectando paulatinamente.

Para facilitar el reconocimiento de los signos clínicos, los dividimos según su presentación a diferentes edades pediátricas: período neonatal, de 0-1 mes de vida, y postnatal, que comprende el período de lactancia, infancia y adolescencia Tabla I. El espectro de síndromes asociados se muestra en la Tabla II, aún cuando en la edad Pediátrica muchos de ellos se presentan de forma incompleta.

Tabla I. Signos y síntomas clínicos de sospecha de enfermedad mitocondrial

1. En el período neonatal

a. Neurológicos

- Dificultad respiratoria asociada a Acidosis láctica severa.
- Hipotonía severa aislada.
- Imágenes quísticas extensas en la ECO transfontanelar/TAC/RMN craneal sin historia de anoxia neonatal (incluso con hemorragia intracraneal).

b. Digestivos

- Hepatopatía aguda.
- Hipoglucemia resistente al tratamiento.
- Insuficiencia hepatocelular grave.

c. Cardiológicos

- Miocardiopatía.

d. Multisistémicos

- Afectación pluritular con acidosis láctica.
- Anemia y pancitopenia severa.

2. Después del período neonatal

a. Metabólicos

- Coma cetoacidótico.
- Episodios de cetoacidosis e hiperlactacidemia asociada a síndrome febril.
- Síndrome de Reye.
- Muerte súbita abortada.

b. Gastrointestinales

- Vómitos recurrentes.
- Diarrea crónica, atrofia de vellosidades intestinales.
- Fallo del medro.
- Retraso pondoestatural.
- Disfunción pancreática exocrina.
- Pseudo-obstrucción intestinal crónica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hepatomegalia progresiva.
- Fallo hepático inducido por valproato.

c. Cardiológicos

- Miocardiopatía hipertrófica (concéntrica).
- Bloqueo de conducción eléctrica, de rama derecha, intraventricular y completo.
- Hiperexcitabilidad.

Tabla I. Signos y síntomas clínicos de sospecha de enfermedad mitocondrial

d. Hematológicos

- Anemia macrocítica resistente al tratamiento y dependiente de transfusión.
- Anemia sideroblástica.
- Síndrome mielodisplásico, diseritropoyético.
- Pancitopenia con médula aplásica.
- Neutropenia y trombopenia.

e. Endocrinológicos

- Hipoglucemias recurrentes.
- Diabetes Mellitus insulino-dependiente, permanente o esporádica (IDDM).
- Diabetes insípida.
- Nanismo.
- Retraso en la maduración ósea.
- Retraso pondoestatural.
- Hipoparatiroidismo.
- Hipotiroidismo.
- Déficit de hormona de crecimiento.
- Insuficiencia suprarrenal.
- Hiperaldosteronismo.
- Infertilidad (fallo ovárico o disfunción hipotalámica).

f. Oftalmológicos

- Atrofia óptica.
- Retinitis pigmentaria atípica, degeneración retiniana, retinopatía en sal y pimienta.
- Ptosis palpebral.
- Limitación y parálisis de la movilidad ocular.
- Diplopia.
- Oftalmoplejía externa (OPE).
- Cataratas, opacidades corneales.

g. Nefrológicos

- Síndrome de Toni-Debré-Fanconi.
- Nefritis túbulo-intersticial.
- Insuficiencia renal.
- Hipercalciuria.
- Síndrome de Bartter.
- Hipercalciuria.
- Síndrome de Bartter.
- Raquitismo vitamino-resistente.
- Síndrome nefrótico.

Tabla I. Signos y síntomas clínicos de sospecha de enfermedad mitocondrial

h. Dermatológicos

- Pigmentación marmoreada.
- Pigmentación abigarrada en áreas expuestas a la luz.
- Exantema.
- Tricothiodistrofia (alteración de los componentes sulfurados del pelo).
- Pelo seco, grueso y quebradizo.

i. Musculares

- Control cefálico deficiente y escasa movilidad espontánea.
- Hipotonía y debilidad de extremidades.
- Disonía.
- Atrofias musculares.
- Fatigabilidad muscular con el esfuerzo.
- Miopatía progresiva.
- Mialgias con intolerancia al ejercicio.
- Mioglobinuria recurrente.

j. Otorrinolaringológicos.

- Sordera neurosensorial progresiva (de origen coclear y/o de origen central).
- Ototoxicidad inducida por aminoglucósidos.

k. Dismorfológicos

- Amimia facial.
- Facies semejante a síndrome alcohólico fetal con/sin agenesia de cuerpo calloso.

l. Neurológicos

- Retraso o estancamiento del desarrollo psicomotor.
- Fiebre de origen central.
- Ataxia cerebelosa.
- Polineuropatía sensitivo / motora, pies cavos, amiotrofias musculares.
- Epilepsia rebelde a la medicación (que puede empeorar con Valproato).
- Epilepsia mioclónica, Síndrome de West.
- Leucodistrofia de etiología desconocida.

m. Neoplásicos

- Paraganglioma hereditario.
- Lipomatosis simétrica múltiple.

Continuación de la tabla I.

Tabla II. Síndromes clínicos más frecuentes asociados a alteraciones del metabolismo energético

1. Síndrome de Alpers

- Aparece entre el 1 y 4º año de vida.
- Poliiodistrofia rápidamente progresiva con pérdida neuronal, astrocitosis y espongirosis.
- Regresión psicomotora y crisis mioclónicas rebelde a fármacos antiepilépticos.
- Microcefalia adquirida.
- Insuficiencia hepatocelular.

2. Síndrome de Leigh

- Se caracteriza por lesiones bilaterales y simétricas de espongirosis con proliferación vascular y astrocitosis, que afecta a ganglios de la base, tronco y médula.
 - Evolución clínica por brotes con regresión de adquisiciones psicomotoras adquiridas.
 - Alteraciones de tronco cerebral: respiratorias (apneas) y de la deglución.
 - TAC/RMN cerebral muestra alteraciones simétricas de los núcleos de la base, tálamo, tronco cerebral y astas posteriores de la médula espinal.
- Otras alteraciones que pueden asociarse:
- Vómitos y rechazo del alimento.
 - Parálisis oculomotoras.
 - Nistagmus, atrofia óptica.
 - Movimientos involuntarios y/o síndrome extrapiramidal.
 - Síndrome piramidal a veces con ROT's abolidos.
 - Hiperproteínorraquia con disminución de velocidad de conducción nerviosa.
 - Leucodistrofia.

3. Síndrome de Pearson

- Anemia macrocítica refractaria asociada o no a neutropenia y trombocitopenia (en médula se encuentran vacuolización de los precursores eritroides y mieloides, hemosiderosis y sideroblastos en anillo).
- Aparece en el primer año de vida.
- Disfunción pancreática exocrina.
- Afectación multiorgánica variable.
- Puede evolucionar a un síndrome de Kearns-Sayre.

Tabla II. Síndromes clínicos más frecuentes asociados a alteraciones del metabolismo energético

4. Síndrome De Barth

- Afecta sólo varones.
- Cardiomiopatía congénita severa.
- Neutropenia severa.
- Signos miopáticos.

5. Síndromes de Depleción del ADNmt

Forma Hepatoencefalopática

- Presentación neonatal a 2 años, con muerte precoz.
- Hepatopatía fatal.
- Hipotonía generalizada con grave encefalopatía.
- Fallo del medro.

Variable:

- Cardiomiopatía.
- Epilepsia mioclónica.
- Acidosis láctica en la mayoría.

Forma miopática

- Formas neonatal y de inicio en la infancia.
- Hipotonía generalizada con miopatía progresiva.
- Acidosis láctica variable.
- Histología normal o con FRR.
- Frecuentemente con tubulopatía.
- EMG con patrón miopático.
- Distrofia y atrofas musculares progresivas.

6. Síndrome de Kearns-Sayre

- Inicio antes de los 20 años.
- Oftalmoplejía progresiva.
- Retinitis pigmentaria atípica.

Más uno de los siguientes:

- Bloqueo cardíaco.
- Síndrome cerebeloso.
- Proteínas superiores a 100 mg/L en el LCR.

7. Forma miopática aislada

- Debilidad muscular.
- Mialgias.
- Intolerancia al ejercicio.
- Miopatía progresiva (puede empeorar con infecciones recurrentes).
- Mioglobinuria.

Continuación de la tabla II.

Tabla II. Síndromes clínicos más frecuentes asociados a alteraciones del metabolismo energético

8. Oftalmoplejía externa progresiva (PEO)

- Oftalmoplejía.
- Ptosis.
- Debilidad muscular.
- RRF.

9. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios "stroke-like" (MELAS)

- Episodios "stroke-like", generalmente antes de los 40 años.
- Acidosis láctica o RRF (pudiendo coexistir).

Más dos de los siguientes:

- Crisis epilépticas focales o generalizadas.
- Demencia.
- Cefaleas recurrentes (tipo migrañas).
- Vómitos.

Variable:

- Sordera neurosensorial.
- Baja estatura.
- Proteínas en L.C.R. aumentadas (en 50% de los casos).
- Calcificaciones de los ganglios basales (30%).
- Oftalmoplejía externa progresiva (10%).
- Polineuropatía.
- Demencia.
- Diabetes no insulín dependiente.

10. Epilepsia Mioclónica y RRF (MERRF)

- Mioclonías o epilepsia mioclónica.
- Miopatía con RRF.

Variable:

- Demencia.
- Sordera neurosensorial.
- Neuropatía sensitiva.
- Atrofia óptica.

11. Neuropatía, Ataxia y Retinitis Pigmentaria (NARP)

- Neuropatía.
- Ataxia.
- Retinitis pigmentaria.

Continuación de la tabla II.

Tabla II. Síndromes clínicos más frecuentes asociados a alteraciones del metabolismo energético

Más combinación variable de:

- Retraso del desarrollo psicomotor.
- Demencia.
- Epilepsia.
- Debilidad muscular proximal.
- Retraso mental.

12. Neuropatía óptica hereditaria Leber (LHON)

- Pérdida de visión aguda o subaguda debida a atrofia óptica severa bilateral.
- Neuropatía retrobulbar.
- Fondo de ojo con edema del disco óptico y tortuosidad de los vasos retinianos.
- Afecta más a varones.

Variable:

- Síndrome piramidal.
- Síndrome cerebeloso.
- Neuropatía periférica.
- Alteración de la conducción cardíaca.

13. Síndrome de MNGIE. Encefalopatía Mioneurogastrointestinal

- Diarreas intermitentes alternadas con episodios de pseudobstrucción intestinal.
- Miopatía con FRR.
- CPEO.
- Neuropatía periférica.
- Encefalopatía (leucodistrofia).
- Caquexia.

14. Síndrome DIDMOAD y, si es de inicio precoz, S. De Wolfram

- Diabetes Mellitus.
- Diabetes Insípida.
- Atrofia óptica.
- Sordera neurosensorial.

Continuación de la tabla II.

1. Diagnóstico histológico

En 1963, Engel y Cunningham describen una modificación de la técnica del tricrómico de Gomori que permitía visualizar las mitocondrias en tejido congelado, ya que se teñían intensamente de rojo (3). Con esta técnica, algunas fibras musculares mostraban grandes acúmulos de organelas, en las que se formaban hendiduras artefactuales al ser cortado el tejido en el criostato; debido a este hecho se denominaron fibras rojo rasgadas (FRR).

Ultraestructuralmente, las FRR corresponden a fibras musculares con alteraciones notables en el número, disposición, forma y estructura interna de las mitocondrias (Fig. 3).

Aunque durante mucho tiempo la presencia de FRR se ha considerado un marcador inequívoco de una encefalomiopatía mitocondrial, este concepto, hoy en día es inapropiado, al menos, por dos razones: 1) la presencia de fibras rojo rotas, y más frecuentemente la presencia de cambios ultraestructurales en las mitocondrias, se puede observar en otras patologías no mitocondriales, como las distrofias musculares, polimiositis (4), dermatomiositis e incluso en biopsias de pacientes ancianos (5); 2) existen enfermedades mitocondriales en las que no se detecta la presencia de FRR en ningún caso, tal como ocurre en la atrofia óptica de Leber (LHON) y en los pacientes con síndrome de Leigh con mutaciones puntuales en el gen de la ATPasa-6 (6).

Actualmente, la investigación histológica de los trastornos mitocondriales se basa en la utilización de distintas técnicas:

1. Morfológicas, como el método del tricrómico modificado de Gómori.
2. Histoquímicas, como la tinción para la succinato deshidrogenasa, citocromo c oxidasa y tinción simultánea de ambas.
3. Estudios con fluorescencia, con cationes lipofílicos fluorescentes (rodamina 123 y JC-1) y el rojo Nilo, para diferenciar las FRR del acúmulo de lípidos.

4. Estudios inmunohistoquímicos, utilizando distintos anticuerpos contra subunidades de los complejos de la cadena respiratoria (7) y anticuerpos anti-ADN, en los estudios de depleción del ADNmt.
5. Técnicas de hibridación "in situ", con sondas específicas, para valorar distintas mutaciones en el ADNmt a nivel de fibra (8).

Estudios longitudinales han demostrado que la presencia de FRR puede depender del estado evolutivo de la enfermedad. Un ejemplo característico es la forma benigna de miopatía infantil. La causa es una deficiencia de la actividad de la COX (9) que revierte a la normalidad con el tiempo, en cuyo momento desaparecen las fibras rojo rasgadas. También se conoce el caso contrario. Así, por ejemplo, pacientes con depleción del ADNmt que en una primera biopsia, a la edad de 1 año, presentan únicamente cambios inespecíficos, pueden presentar abundantes FRR en una segunda biopsia, a los 15 meses (10).

El acúmulo subsarcolemal de mitocondrias característico de las FRR puede ser observado también valorando la actividad de la NADH deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa y citocromo c oxidasa, siempre que la síntesis de dichas enzimas no esté afectada por una mutación en el ADNmt. En particular, un incremento de la actividad de la SDH en la musculatura lisa vascular es un indicador muy útil en el diagnóstico de pacientes con el síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidente cerebrovascular agudos (MELAS) (11). Por el contrario, en pacientes con déficit de complejo II, las fibras musculares aparecen débilmente teñidas para la SDH, mientras que esta tinción es normal en los vasos sanguíneos (12). La presencia de FRR es característica de ciertas patologías mitocondriales. En particular de aquéllas en las que una mutación en el ADNmt da lugar a una alteración en la síntesis de proteínas. Un ejemplo característico es el del síndrome de epilepsia mioclónica con

fibras rojo rasgadas (MERRF), debido a una mutación puntual A > G en el nucleótido 8344 del ARNt^{Lys}. Las FRR/COX positivas son características de pacientes con MELAS, portadores de la mutación A > G en el nucleótido 3243 del ARNt^{Leu(UUR)}, y de algunas mutaciones en genes estructurales, con la excepción de los genes de la COX (13).

Una actividad de la COX disminuida de forma difusa en todas las fibras musculares (sin FRR) puede indicar, desde el punto de vista diagnóstico, que se trata de una de las formas, benigna o fatal, de una miopatía infantil (13). La presencia de fibras COX débilmente teñidas, junto con otras con actividad normal, se puede encontrar en pacientes con mutaciones puntuales en los genes mitocondriales de la COX (14). Sin embargo, una tinción normal para la citocromo c oxidasa no excluye un posible déficit del complejo IV.

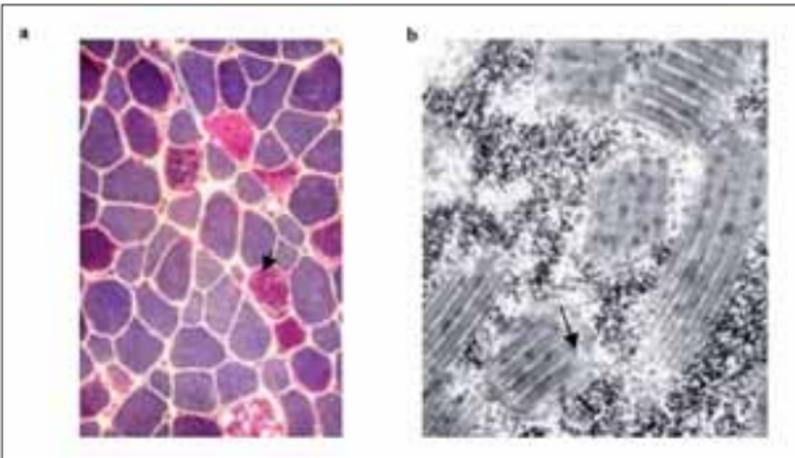


Fig. 3. a) Tinción histológica con el tricrómico de Gomori modificado de una sección de músculo esquelético, mostrando la presencia de fibras rojo rasgadas (→). b) Imagen obtenida mediante microscopía electrónica, mostrando la presencia de mitocondrias anómalas con inclusiones paracrystalinas (→).

La doble tinción para la SDH y la COX ha permitido una mejor aproximación al diagnóstico, tanto en pacientes que presentan FRR como en los que no. En general, las FRR son COX negativas, pero no todas las fibras con

tinción negativa para la COX son FRR. La coexistencia de FRR/COX negativas es característica de pacientes con oftalmoplegia externa progresiva o el síndrome de Kearns-Sayre, con deleciones en el ADNmt; de pacientes con el síndrome MERRF, con mutaciones en ARNt^{Lys}; y en general de mutaciones en el ADNmt que alteren la síntesis proteica.

Junto a las alteraciones en el número y estructura de las mitocondrias, en las biopsias de pacientes con miopatías mitocondriales, es posible encontrar depósitos de lípidos y de glucógeno. Probablemente, este hallazgo sea un reflejo de la alteración general que se produce en el metabolismo intermediario, como consecuencia de la disfunción a nivel de la CR. El depósito de lípidos en muchos casos es secundario a la alteración en el metabolismo de la carnitina, afectado secundariamente por el bloqueo en el transporte electrónico (15).

Los estudios a nivel de microscopía electrónica son menos utilizados en el diagnóstico. Sin embargo, se han descrito cambios en las mitocondrias en pacientes sin FRR, por ejemplo, en el síndrome de Leigh con déficit de COX. Estos cambios ultraestructurales pueden incluir un incremento en el número de mitocondrias (miopatía pleoconial), un incremento en el tamaño de las mismas (miopatía megaconial), alteración en la distribución de las crestas y la presencia de inclusiones osmiofílicas o paracristalinas. Estas últimas se han identificado como depósitos de creatin kinasa (16).

En las disfunciones de afectación multisistémica, las alteraciones mitocondriales son más difíciles de interpretar en tejidos diferentes al músculo esquelético, en muchos casos debido a los artefactos producidos en el tejido procedente de la autopsia. Se ha descrito proliferación de mitocondrias en músculo cardíaco y en musculatura extraocular, pero estos cambios han de valorarse adecuadamente en tejidos muy ricos en mitocondrias. También se ha observado este fenómeno en hepatocitos de pacientes con miopatía y hepatopatía, asociadas a depleción en el ADNmt (17) y en pacientes con el síndrome de Pearson, a nivel de túbulos renales (18).

A nivel de cerebro existen varios hallazgos característicos:

1. Microcefalia y dilatación ventricular, asociadas a veces con agenesia del cuerpo caloso, desplazamiento ectópico de las olivas y cavitación de los ganglios basales.
2. Lesiones simétricas bilaterales de los ganglios de la base, tálamo, tronco y cerebelo, característicos del síndrome de Leigh. A nivel microscópico, existe una pérdida de neuronas, desmielinización, astrocitosis y proliferación vascular
3. Encefalomalacia multifocal, usualmente a nivel del cortex cerebral posterior, característica de los pacientes con MELAS
4. Encefalopatía esponjiforme, predominantemente en la sustancia blanca, típica de pacientes con KSS (19).

2. Diagnóstico bioquímico

Las exploraciones anteriormente comentadas sirven para la selección de pacientes con enfermedad mitocondrial, pero en la mayoría de los casos no pueden ser consideradas diagnósticas. Cuando se crea que el paciente presenta una enfermedad mitocondrial se procederá a realizar el estudio bioquímico de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial en diferentes tejidos. Por tanto, se plantea la necesidad de obtener una biopsia de tejido, que hay que realizar en condiciones adecuadas. Las biopsias más frecuentes son la de piel (cultivo de fibroblastos) y la de músculo, aunque se puede plantear la obtención de otros tejidos tanto en biopsia como en necropsia (hígado, riñón, endocardio, tejido cerebral). El procesamiento de las muestras es crítico, y las normas esenciales que hay que observar son:

- Biopsia de piel. Se obtiene para cultivo de fibroblastos, y se debe iniciar el cultivo en un plazo máximo de dos días. La biopsia de piel se recoge en medios especiales (medio HANS), y hasta el

momento del cultivo en laboratorios especializados, se debe procesar a temperatura ambiente (conservación y envío).

- Biopsia de músculo. Es el tejido que hoy en día aporta más información. Se practicará siempre que sea posible en fresco para poder realizar los estudios bioquímicos el mismo día de su obtención (especialmente si se sospecha una deficiencia del complejo-V). Si esto no es posible, se recomienda dividirla en dos partes: una, de al menos 100 mg, se congelará inmediatamente a -80°C (para estudios de actividad enzimática y DNA) y la otra se procesará en el Laboratorio de anatomía patológica para estudios histológicos (también se congela a -80°C).

Estudios bioquímicos del metabolismo energético en músculo, fibroblastos, hígado, y otros tejidos:

- En fresco: determinación de la actividad de las enzimas que intervienen en la fosforilación oxidativa mitocondrial, mediante métodos polarográficos que valoran la oxidación de sustratos; de la síntesis de ATP y del consumo de oxígeno. Un descenso de cualquiera de estos parámetros es muy indicativo de enfermedad mitocondrial. La utilización de estos métodos en biopsia muscular es limitado, pues se requiere gran cantidad de tejido, a fin de aislar mitocondrias y que la extracción se realice en el centro especializado donde se hará el estudio.
- En muestra congelada: determinación de las actividades enzimáticas del metabolismo del piruvato y de la cadena respiratoria mitocondrial, mediante métodos espectrofotométricos en homogenado de tejido enriquecido en la fracción mitocondrial. Determinación de la concentración de coenzima CoQ en músculo y otros tejidos. Este tipo de estudios son los más frecuentes, y en algunos casos, son prácticamente diagnósticos (deficiencias de las actividades enzimáticas en varios tejidos, defi-

ciencia de coenzima CoQ). Preferentemente, se han de realizar métodos que midan la actividad de los complejos individualmente, realizando también la valoración conjunta de las actividades de los complejos I+III (NADH-citocromo c reductasa) y II+III (succinato-citocromo c reductasa). Por último, conviene normalizar los resultados de la actividad de cada complejo por la actividad de citrato sintasa, que es un indicador del número de mitocondrias y permite corregir la actividad enzimática en función del grado de proliferación mitocondrial (20).

Los déficits enzimáticos de la cadena respiratoria pueden ser únicos (afectan a un solo complejo) o combinados. En ambos casos el origen de la alteración genética puede encontrarse en el ADNn o en el ADNmt. Puesto que en la mayoría de los casos las mutaciones del ADNmt son heteroplásmicas, en ocasiones es difícil evaluar los déficits enzimáticos, pues éstos se manifiestan de forma parcial, y en ocasiones son indetectables en algunos tejidos.

Los **déficits aislados** de los complejos I, III y IV pueden ser debidos a mutaciones en genes nucleares, especialmente si la historia familiar es compatible con un patrón de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, también pueden ser debidos a mutaciones en genes del ADNmt codificantes de proteínas, tanto en pacientes sin historia familiar como en pacientes con evidencias de herencia materna. El déficit de complejo II es bastante infrecuente, y el patrón de herencia es siempre mendeliano.

Los **déficits combinados** de los complejos I, III y IV (todos ellos con alguna subunidad codificada por el ADN mitocondrial) se asocian, frecuentemente, a alteraciones de la síntesis proteica mitocondrial y se relacionan, en la mayoría de los casos, con alteraciones del ADNmt. Puede tener un origen primario (mutaciones en los ARNt, ARNr y deleciones únicas del ADNmt) o secundario, por alteraciones en genes nucleares que

regulan la comunicación intergenómica (deleciones múltiples y depleción del ADNmt).

Las alteraciones en genes nucleares que intervienen en el sistema de translocación de proteínas sintetizadas en el citoplasma e importadas a la mitocondria constituyen un caso especial en su expresión bioquímica. Las consecuencias, en este caso, podrían ser un único déficit enzimático o una multienzimopatía, según si la proteína alterada interviene en la translocación de una sola subunidad o de varias.

El **déficit primario de CoQ10** fue descrito por primera vez (21) en dos hermanas con un cuadro progresivo de fatigabilidad y debilidad proximal, crisis y mioglobinuria. La biopsia muscular presentaba FRR y un exceso de lípidos. El estudio bioquímico mostró una actividad enzimática normal de los complejos I, II, III y IV, mientras que estaba reducida la actividad combinada de los complejos I+III y II+III. Posteriormente se ha descrito en otros cuadros clínicos de encefalomiopatía sin mioglobinuria (22) y en un fenotipo con características de síndrome de Leigh de inicio en la etapa adulta (23). Independientemente de la causa genética de este déficit primario es importante su identificación rápida, tanto a través de dichas actividades enzimáticas como valorando los niveles de CoQ10, pues el tratamiento con dicho fármaco puede mejorar sustancialmente el cuadro clínico.

Siempre, en el análisis enzimático de la CR, hemos de tener en cuenta que: 1) podemos obtener unas actividades normales cuando el tejido analizado no expresa la enfermedad; 2) también las actividades pueden ser normales, aunque el tejido exprese la patología, debido a la existencia de un mosaicismo celular (heteroplasmia); 3) en ocasiones los resultados pueden no ser concluyentes o erróneos si el tejido no se procesó adecuadamente; 4) a veces se observan déficits parciales o valores en el límite de la normalidad, que pueden plantear dudas sobre el diagnóstico. En este sentido es importante expresar las actividades enzimáticas en forma de ratio frente a una actividad de referencia, como

la citrato sintasa; 5) la expresión fenotípica de la CR en cultivos celulares, frecuentemente, no coincide con los datos obtenidos en músculo, de forma que durante el cultivo, si éste se realiza en condiciones estándar, puede existir una selección de las células que no expresan la patología. Por ello, es necesario añadir al medio de cultivo uridina y piruvato, a fin de mantener estabilizado el fenotipo mutante (24). En cualquier caso será importante tener en cuenta, en el momento del diagnóstico, los datos clínicos del paciente e histoenzimáticos del músculo para orientar el estudio genético.

3. Diagnóstico genético

El primer paso es investigar la presencia de mutaciones del ADN mitocondrial, que aunque codifica muy pocas proteínas de la cadena respiratoria, es responsable de un elevado número de deficiencias de actividad de la misma. *Para su estudio, se deben escoger los tejidos más afectados, ya que en ellos es más probable que puedan detectarse proporciones sustanciales de mitocondrias mutadas.*

Se investiga la existencia de:

- Mutaciones puntuales.
- Deleciones.
- Duplicaciones.
- Depleción del ADNmt.

Las posibles mutaciones del ADN nuclear que pueden afectar al metabolismo energético son mucho menos conocidas. No obstante, desde hace pocos años, se conocen las primeras mutaciones nucleares relacionadas con estas enfermedades.

Los estudios genéticos se pueden realizar en sangre (5/10 ml sangre con EDTA) y tejidos (fibroblastos, músculo, hígado y otros tejidos congelados). Es interesante realizar el estudio genético del paciente y de la madre (en caso de sospecha de mutaciones en el ADNmt, o en las que existe un patrón de herencia materno) y del paciente con ambos padres (en caso de sospecha de

mutaciones nucleares, con un patrón de herencia mendeliano).

Cuando existe una sospecha clínica de un síndrome concreto (síndromes MERRF, MELAS, NARP, Leigh, Pearson, sordera no sindrómica), es posible realizar un despistaje previo de la presencia de las alteraciones genéticas más frecuentes en el ADNmt asociadas a los mismos. En el caso de que estas mutaciones resulten negativas será necesario, en la mayoría de los casos, realizar una biopsia muscular, a fin de realizar otros estudios, bioquímicos e histológicos que orienten el diagnóstico y el futuro estudio genético. En el caso de que lo que exista es una asociación de síntomas, en la mayoría de los casos será más indicado realizar la biopsia muscular como punto de partida.

Las enfermedades mitocondriales no son raras en su conjunto, estimándose que afectan, al menos, a 1 de cada 8.500 individuos (25). Esta incidencia es superior para el caso de algunas mutaciones del ADNmt, como la transición A3243G, de la que son portadores 1/6.134 personas en el norte de Finlandia (26).

Como hemos visto, la cadena respiratoria está formada por cuatro complejos enzimáticos (I, II, III y IV) acoplados al complejo V, donde tiene lugar la fosforilación oxidativa. Todos los complejos, excepto el II, poseen subunidades codificadas por el ADNmt y el ADNn. Por tanto, una miopatía mitocondrial puede ser debida a la alteración de genes que vienen codificados por cualquiera de estos dos genomas.

Mutaciones en el ADN mitocondrial

El ADNmt es una molécula circular, de doble cadena, con 16,6 Kb. Contiene 13 genes que codifican proteínas que forman parte de los complejos de la CR: siete del complejo I (subunidades ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 y ND6); el citocromo b del complejo III; las subunidades I, II y III del complejo IV y dos del complejo V, las ATPasas 6 y 8. Además contiene los ARNs

necesarios para la síntesis proteica intramitocondrial (ARNr 12S y 16S, y 22 ARNt).

Esta molécula se caracteriza por contener una información muy compactada. Carece de intrones y prácticamente de secuencias no transcritas e, incluso, algunos de sus genes están solapados (los que codifican las subunidades ND4 y ND4L, subunidades 6 y 8 de la ATPasa). Existe una pequeña región no codificante (aproximadamente 1 Kb), conocida como D-Loop o lazo de desplazamiento, donde se encuentran secuencias reguladoras y los promotores implicados en la transcripción de las dos cadenas. La replicación del ADNmt, que en principio se pensó que transcurría de forma asincrónica y asimétrica, parece que ocurre de forma convencional, según las últimas evidencias experimentales (27). El código genético utilizado durante la traducción de proteínas intramitocondrialmente no es el universal. Así UGA codifica el aminoácido triptófano en lugar de terminación; AUA indica metionina en lugar de isoleucina; AGA y AGG especifican terminación en lugar de arginina.

Por otra parte, el ADN mitocondrial posee una tasa de mutación muy elevada. Así las mutaciones por sustitución de nucleótidos se fijan de 6 a 17 veces más rápido que en el ADNn. Es por ello, que a pesar de los pocos genes que son codificados por el ADNmt, éste puede ser responsable de tantos cuadros clínicos asociados a mutaciones en el mismo.

La genética del ADNmt tiene una serie de características que difieren significativamente del ADNn. El genoma mitocondrial es **heredado por vía materna**, y parece que, salvo excepciones, el de origen paterno no contribuye significativamente en la herencia (28). Cada mitocondria contiene de 2 a 10 copias de ADNmt. Cada célula contiene cientos de mitocondrias, por lo que existirán miles de copias de ADNmt y de los genes que codifica (**poliplasmia**). Durante la mitosis, las mitocondrias segregan al azar a las células hijas, fenómeno que se conoce con el nombre de **segregación mitótica**. Por tanto, a partir de un cigoto, portador de

ADNmt normal y mutado, en sucesivas divisiones es posible obtener tres tipos de poblaciones celulares: 1) células que sólo contienen ADNmt mutado (**homoplasmia mutante**); 2) células que sólo contienen ADNmt normal (**homoplasmia normal**); 3) células portadoras de ambos tipos de ADNmt (**heteroplasmia**). Según este hecho, en un paciente que hereda una mutación en el ADNmt la proporción de moléculas mutadas puede variar de un tejido a otro. Se denomina **umbral de expresión fenotípica** el porcentaje mínimo de ADNmt mutado necesario para que se exprese la patología (Fig. 4).

Este umbral es diferente para cada tejido, siendo menor para aquéllos con mayor requerimiento energético (cerebro, músculo esquelético y cardíaco). Además, el porcentaje de mutación puede ir cambiando a lo largo de la vida del paciente, haciendo que la expresión de la enfermedad se produzca en cualquier momento de la misma y afectando sucesivamente a distintos órganos y tejidos. Ello también, en parte, es responsable de la distinta expresión clínica que presentan distintos pacientes con la misma alteración genética. Incluso, en el caso de tejidos con alto índice de recambio, como el hemático, una mutación puede llegar a desaparecer debido a un fenómeno de selección clonal negativa.

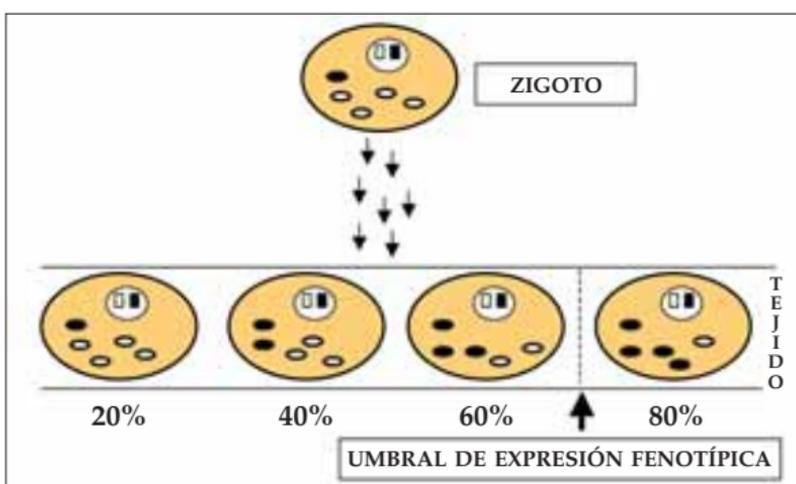


Fig. 4. a) Representación esquemática del efecto umbral dentro de un mismo tejido.

Las alteraciones más frecuentes en el ADNmt son de dos tipos: 1) Deleciones únicas, con o sin duplicaciones de la molécula; 2) Mutaciones puntuales, tanto en genes que codifican los ARNmt como proteínas.

1. Deleciones únicas. Fueron descritas por primera vez en 1988 (29). Desde entonces se han publicado numerosos pacientes. En todos ellos se puede ver que estas deleciones, que consisten en la pérdida de un fragmento de la molécula, se presentan siempre en heteroplasmia. El porcentaje de ADNmt delecionado varía de unos pacientes a otros, e incluso en el mismo paciente, de unos tejidos a otros. El grado de heteroplasmia, además, suele aumentar con el tiempo de evolución, sobre todo en tejidos postmitóticos. En tejidos de alto índice de recambio, como el hemático, tiende a desaparecer, por selección clonal negativa. No existe una correlación entre los tamaños o porcentajes de ADNmt delecionado y la severidad del cuadro clínico. Los fenotipos donde se detectan mayoritariamente son: el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome de Pearson y las miopatías oculares (Ptosis y/o CPEO). En los dos primeros cuadros es el hallazgo común en cerca del 90% de los casos, y asociado a la presencia de FRR en casi el mismo porcentaje. En el caso de las miopatías oculares se asocia a más del 50% de los casos, cuando presentan FRR en su biopsia muscular.

Las deleciones únicas se suelen detectar en pacientes esporádicos, por lo que se piensa que el evento mutacional puede tener lugar en el oocito materno o durante la embriogénesis temprana. Parece que no existe riesgo de recurrencia cuando la madre no presenta el cuadro clínico, pero si ésta sufre la enfermedad ese riesgo puede elevarse al 4,11% (30).

2. Mutaciones puntuales en los ARNt. Existen publicadas cerca de 100 mutaciones puntuales, potencialmente patogénicas, en los ARNt mito-

condriales (31). Al contrario que en el caso de las deleciones, usualmente son heredadas por vía materna. Estas mutaciones, que se dan en heteroplasmia, suelen manifestarse fenotípicamente cuando se alcanza un 80-90% de ADNmt mutado. El grado de afectación entre distintos individuos con la misma mutación dependerá del porcentaje de ADNmt mutado en cada tejido y probablemente de otros factores nucleares que hoy en día se desconocen (32).

Lo más característico de estas mutaciones es que una misma alteración puede dar lugar a distintos cuadros clínicos y un mismo fenotipo puede ser debido a distintas mutaciones, en distintos genes. En general, estos pacientes presentan FRR en la biopsia muscular.

De todas las mutaciones encontradas se han descrito numerosas familias en dos casos: A3243G del $ARNt^{Leu(UUR)}$ y A8344G del $ARNt^{Lys}$, mientras que del resto se han detectado generalmente en casos aislados o en pocas familias.

El $ARNt^{Leu(UUR)}$ constituye el gen mitocondrial donde se han descrito más mutaciones puntuales causantes de patología en humanos. La primera mutación encontrada en el mismo fue una transición A-G en la posición 3243 del ADNmt (33). Estudios posteriores con grandes series han confirmado que esta mutación es la más frecuentemente asociada al síndrome MELAS, siendo responsable en nuestra experiencia de más del 80% de pacientes con este fenotipo y FRR. Es posible detectar la mutación en los individuos oligosintomáticos y en gran parte de los familiares asintomáticos, existiendo una correlación entre el porcentaje de ADNmt mutado y la severidad del cuadro clínico. Esta mutación, que sin duda es la más frecuente en el ADNmt, se encuentra también asociada a otros cuadros clínicos como miocardiopatía, intolerancia al ejercicio, síndromes superpuestos MERRF-MELAS, encefalopatías

infantiles con rasgos clínicos de síndrome de Leigh, CPEO, de forma característica a cuadros familiares de transmisión materna de diabetes y sordera neurosensorial e incluso hasta el 1% de pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Existen en este gen otras mutaciones asociadas al síndrome MELAS, como la transición T3271C. Además se han descrito otro grupo de mutaciones en este gen asociadas a cuadros miopáticos, a miocardiopatías, CPEO, etc. (31). Tabla III.

En el año 1990 se identificó una transición A-G, en un nucleótido altamente conservado del $ARNt^{Lys}$ en la posición 8344, asociada al síndrome MERRF (34). Como sucede en la mutación A3243G del $ARNt^{Leu(UUR)}$, esta mutación se encuentra también asociada a otros fenotipos clínicos (CPEO, miopatía, etc.) y sobre todo lipomatosis simétrica múltiple. El análisis de miembros de una familia a lo largo de 4 generaciones ha permitido observar esta variabilidad de fenotipos clínicos y la correlación del porcentaje de ADNmt mutado en sangre y la severidad del fenotipo.

Otras mutaciones en el $ARNt^{Lys}$ asociadas a familias con el síndrome MERRF son, por ejemplo las transiciones T8356C y G8363A. Existen, como en el gen anterior, mutaciones relacionadas con otros cuadros clínicos, de presentación aislada o familiar. En cada uno de los ARNt restantes, se ha descrito alguna mutación en un paciente aislado o en algunas familias, con distintos cuadros clínicos (31). Tabla III.

3. **En el ARNr 12S** se han descrito varias familias con la mutación A1555G, responsable de un fenotipo clínico que cursa con sordera neurosensorial no sindrómica sensible a aminoglucósidos (35).
4. **Mutaciones puntuales en genes mitocondriales que codifican proteínas.** Se han descrito numerosas mutaciones en genes del ADNmt que codi-

ficación de proteínas, que se manifiestan a nivel bioquímico por un defecto aislado del complejo al cual pertenece la proteína alterada. Las más frecuentemente encontradas son las asociadas a los síndromes NARP/Leigh de transmisión materna, en el gen *ATPasa 6*, y a la atrofia óptica de Leber, en diversos genes ND del complejo I. En el gen *ATPasa 6* las mutaciones más importantes son: T8993G (36), característica del síndrome NARP; T8993C (1937) en pacientes con síndrome de Leigh y la asociada al síndrome de Leigh y necrosis estriatal bilateral T9176C (38,39).

La mayoría de los pacientes con atrofia óptica de Leber son portadores de una de las siguientes mutaciones primarias (40): G11778A en el gen *ND4*, que se da en aproximadamente el 69% de los pacientes; G3460A en el gen *ND1*, detectada en el 13% de los pacientes y T14484C en el gen *ND6*, en el 14% de los pacientes. El gen *ND6* parece ser un punto de referencia para la búsqueda de mutaciones asociadas a la atrofia óptica de Leber en el caso de descartarse las tres mutaciones primarias.

Se han identificado mutaciones en cada uno de los genes mitocondriales de la COX (31). La primera asociada a un cuadro de mioglobinuria recurrente desencadenada por el ejercicio prolongado o infecciones. Otras se han descrito en pacientes con encefalopatía, acidosis láctica, miopatía proximal e intolerancia al ejercicio. El estudio morfológico del músculo mostró una disminución de la actividad COX en el 90% de las fibras y el estudio bioquímico evidenció un defecto severo de la actividad del complejo IV. Existen otras descritas en pacientes con MELAS, y en un paciente con paraplegia espástica progresiva y signos en común con el síndrome de Leigh. En la subunidad COX II se ha descrito, por ejemplo, una mutación en una familia en la que el fenotipo más leve incluía una miopatía pro-

gresiva en la edad adulta y el más grave había desarrollado, además, marcha atáxica, atrofia óptica y retinopatía pigmentaria. Ejemplos de cuadros clínicos en el gen *COXI* son: anemia sideroblástica idiopática, encefalomiopatía etc.

Se han descrito varios pacientes con mutaciones en el citocromo b (31) asociadas a cuadros clínicos esporádicos de intolerancia severa al ejercicio de edad de comienzo variable, todos ellos con un defecto enzimático aislado del complejo III. Estas mutaciones, heteroplásmicas y tejido específicas, estaban localizadas alrededor del sitio de unión de la ubiquinona al citocromo b.

Tabla III. Mutaciones en el ADNmt

CUADRO CLÍNICO	ALTERACIÓN GENÉTICA	GEN	HERENCIA
KSS	Deleciones únicas/ Duplicación Deleciones múltiples		Esporádica
Síndrome de Pearson	Deleciones únicas/ Duplicación		Esporádica
CPEO	Deleciones únicas/ Duplicación		Esporádica
	A3243G	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	T4274C	tRNA ^{Ile}	Esporádica?
	T4285C	tRNA ^{Ile}	Materna
	G4309A	tRNA ^{Ile}	Materna
	A5692G	tRNA ^{Asn}	Materna
	C5703T	tRNA ^{Asn}	Materna
	T12311C	tRNA ^{Leu (CUN)}	Materna
	G12315A	tRNA ^{Leu (CUN)}	Esporádica

Tabla III. Mutaciones en el ADNmt

CUADRO CLÍNICO	ALTERACIÓN GENÉTICA	GEN	HERENCIA
MELAS	G583A	tRNA ^{Phe}	Esporádica?
	G1642A	tRNA ^{Val}	Materna
	A3243G	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	A3252G	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	A3260G	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	T3271C	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	T3291C	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	A5814G	tRNA ^{Cys}	Materna
	T9957C	COX III	Materna
	G13513A	ND5	Materna
	T9957C	COX III	Materna
MERRF	T7512C	tRNA ^{Ser (UCN)}	Materna
	A8344G	tRNA ^{Lys}	Materna
	T8356C	tRNA ^{Lys}	Materna
	G8363A	tRNA ^{Lys}	Materna
Miopatía/ Intolerancia al ejercicio	T618C	tRNA ^{Phe}	Materna
	T3250C	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	A3302G	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	T4409C	tRNA ^{Met}	Esporádica
	G5521A	tRNA ^{Trp}	Materna
	A12320G	tRNA ^{Leu(CUN)}	Esporádica
	C15990T	tRNA ^{Pro}	Materna
	Microdelección 15 pb	COX III	Esporádica
	G14486A	Citocromo b	Esporádica
	G15059A	Citocromo b	Esporádica
	G15084A	Citocromo b	Esporádica
G15168A	Citocromo b	Esporádica	
Miocardiopatía	A3260G	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	C3303T	tRNA ^{Leu (UUR)}	Materna
	A4300G	tRNA ^{Ile}	Materna
	C4320T	tRNA ^{Ile}	Materna
	G8363A	tRNA ^{Lys}	Materna
	T9997C	tRNA ^{Gly}	Materna

Continuación de la tabla III.

Tabla III. Mutaciones en el ADNmt

CUADRO CLÍNICO	ALTERACIÓN GENÉTICA	GEN	HERENCIA
Síndrome de Leigh/ Necrosis estriatal bilateral	T8993G	ATPasa 6	Materna
	T8993C	ATPasa 6	Materna
	A9176C	ATPasa 6	Materna
	T8851C	ATPasa 6	Materna
	C1644A	tRNA ^{Val}	Materna
Atrofia óptica de Leber (LHON)	G3460A	ND1	Materna
	G11778A	ND 4	Materna
	T14484C	ND 6	Materna
LHON/ Distonía	A11696G	ND4	Materna
	G14459A	ND 6	Materna
Encefalopatías	G1606A	TRNA ^{Val}	Materna
	3271-T	tRNA ^{Leu (UUR)}	Esporádica
	G6930A	COX I	Esporádica
	G9952A	COX III	Esporádica
	T14709C	tRNA ^{Glu}	Esporádica
Sordera no sindrómica	A1555G	12S rRNA	Materna
Sordera neurosensorial sindrómica	T7445C	tRNA ^{Ser (UCN)}	Materna
	T7511C	tRNA ^{Ser (UCN)}	Materna

Continuación de la tabla III.

Mutaciones en genes nucleares

El ADNn contiene, al menos, 70 genes codificantes de subunidades de dichos complejos, además de una multitud de genes implicados en la regulación de la expresión del ADNmt (comunicación intergenómica), en el ensamblaje de dichos complejos, maduración de proteínas sintetizadas en el citoplasma, implicadas en la inter-

nalización a la mitocondria, en su recambio, etc. Cualquier mutación en dichos genes se transmitirá mediante un patrón de herencia mendeliano. Tabla IV y V.

1. Mutaciones en genes que codifican subunidades que forman parte de distintos complejos de la CR. El déficit aislado de complejo I es uno de los hallazgos más frecuentes en pacientes con miopatías mitocondriales. Aunque en algunos casos puede ser debido a mutaciones en el ADNmt, la mayoría de los casos, sobre todo pediátrico y sin antecedentes familiares, son debidos a mutaciones en genes nucleares. Actualmente ya se conocen mutaciones en varios de éstos, asociados fundamentalmente al síndrome de Leigh o Leigh-like, miocardiopatía y encefalopatía y otros cuadros multisistémicos de herencia autosómica recesiva (41).

El déficit de complejo II es bastante infrecuente. Sin embargo, fue en su subunidad SDHA donde se describió por primera vez una mutación en un gen nuclear, asociada a pacientes con síndrome de Leigh (42) con patrón autosómico recesivo. También se ha comprobado que las mutaciones en las subunidades B, C y D son responsables de una parte de los paragangliomas autosómico dominantes, e incluso de una parte de las formas no familiares, incluidos los feocromocitomas (43).

También se ha descrito la primera mutación en un gen nuclear que codifica una subunidad del complejo III en un niño con episodios de hipoglucemia y acidosis láctica. Se trata de una deleción de 4 pb, en homocigosis, en el gen *UQCRB* que codifica la subunidad QP-C (subunidad VII), asociada a déficit de complejo III en mitocondria aislada (44).

2. Mutaciones en genes implicados en el ensamblaje de complejos de la CR. Se han descrito mutaciones en genes que codifican proteínas con esta función pertenecientes a los comple-

jos III, IV y V. En todos los casos el patrón de herencia es autosómico recesivo.

Mutaciones en el gen *BCSL1*, que codifica una proteína del mismo nombre, con actividad chaperona e implicada en el ensamblaje del complejo III, han sido descritas en pacientes pediátricos con tubulopatía proximal neonatal, afectación hepática y encefalopatía, cuadro conocido también como GRACILE (retraso en el crecimiento, aminoaciduria, colestasis, depósitos de hierro, acidosis láctica y muerte prematura) (45).

El déficit aislado de complejo IV es otra de los hallazgos más frecuentes en pacientes con miopatías mitocondriales. No se han encontrado mutaciones en los genes nucleares que codifican proteínas del mismo, pero sí en varios implicados en su ensamblaje. Las primeras en el gen *SURF1*, responsables de la mayoría de los síndromes de Leigh con déficit de este complejo (46). Otros genes que codifican proteínas implicadas en el ensamblaje son: 1) *SCO1* y *SCO2*, cuyas mutaciones han sido asociadas a cuadros de encefalopatía y hepatopatía en el primero (47) y encefalopatía y cardiomiopatía en el segundo (48). 2) Mutaciones en los genes *COX10* y *COX15* han sido asociadas a cuadros de leucoencefalopatía de inicio temprano (49) y miocardiopatía hipertrófica (50), respectivamente. 3) Mutaciones en el gen *LRPPRC* han sido asociadas a pacientes con síndrome de Leigh y déficit de COX (51). 4) Mutaciones en el gen *ETHE-1* se han detectado en pacientes con encefalopatía, aciduria etilmalónica y acidosis láctica, con déficit de actividad COX en músculo esquelético (52). Por último, mutaciones en el gen *ATP12*, implicado en el ensamblaje del complejo V, se han detectado en un niño con acidosis láctica, rasgos dismórficos y encefalopatía progresiva (53).

3. Mutaciones en genes implicados en la comunicación intergenómica. Todas ellas presentan un

patrón de herencia mendeliano y en algunos casos son causa de alteraciones cualitativas (deleciones múltiples) o cuantitativas (depleción) del ADNmt. En determinados pacientes, como los que sufren el síndrome MNGIE, ambas alteraciones pueden coexistir. Se ha demostrado que la causa genética de esta enfermedad es debida a mutaciones en el gen *TP*, con un patrón autosómico recesivo (54). Este gen codifica la proteína timidina fosforilasa, una proteína extramitocondrial implicada en la regulación del "pool" de nucleótidos. En pacientes con CPEO y patrón de herencia autosómico dominante se han descrito mutaciones, causantes de deleciones múltiples del ADNmt, en tres genes: 1) *ANT1*, que codifica la isoforma muscular del traslocador de nucleótidos de adenina (55); 2) *C10orf2* (*Twinkle*), que codifica una helicasa mitocondrial (56); 3) y *POLG1*, codificante de la subunidad α de la polimerasa mitocondrial (57). Mutaciones en este último gen se han asociado también a deleciones múltiples en pacientes con CPEO y herencia autosómico recesiva (58), el síndrome SANDO (CPEO, neuropatía sensorial con ataxia y disartria), con encefalopatía y dismotilidad intestinal (59) y cuadros complejos con parkinsonismo (60).

La depleción de ADNmt se ha asociado tradicionalmente a dos presentaciones clínicas en la infancia: 1) una forma miopática, en ocasiones acompañada de tubulopatía, en la que se han descrito mutaciones en el gen que codifica la timidina kinasa 2 (*TK2*)(61); 2) forma encefalohepática, en la que se han detectado mutaciones en el gen que codifica la deoxiguanosina kinasa (*DGUOK*) (62). Ambas proteínas están relacionadas con el mantenimiento del pool de nucleótidos. El patrón de herencia, en los dos casos es autosómico recesivo. También han detectado mutaciones del gen *POLG1* en pacientes con síndrome de Alpers y depleción (63), aunque aún quedan una gran

mayoría de pacientes con depleción en los que se desconoce la causa genética.

Recientemente, se han descrito nuevas alteraciones en genes implicados en la comunicación intergenómica y que no dan lugar a deleciones múltiples o depleción. Uno de ellos es *EFG1*, que codifica una proteína que regula un factor de elongación de las proteínas sintetizadas en la mitocondria. Se ha asociado a un cuadro hepatocerebral con déficit de los complejos I, III, IV y V (64). En un neonato con dismorfia, hipotonía, edema, afectación hepática y acidosis láctica se han detectado mutaciones en el gen *MRPS16*, que codifica la subunidad proteica ribosomal 16 (65). Mutaciones en homocigosis se han encontrado, en pacientes con miopatía y anemia sideroblástica, en el gen que regula la pseudouridilación de los ARNt mitocondriales, *PUS1* (66).

4. Alteraciones en los componentes lipídicos de las membranas mitocondriales. El síndrome de Barth, en el que se ha observado una severa disminución de la síntesis de cardiolipina, está ligado al gen *G4.5* (cromosoma X), que codifica una serie de proteínas denominadas tafazzinas, implicadas en la biosíntesis del fosfolípido (67).

5. Alteraciones en la fusión, fisión y movilidad mitocondrial. Las mitocondrias no son orgánulos estáticos, sino que se mueven a lo largo de redes microtubulares gracias a la acción de proteínas denominadas kinesinas. La primera alteración en una de ellas se localizó en el gen *KIF5A*, que codifica una proteína del grupo de las kinesinas, descrita en una familia con paraplegia espástica autosómico dominante (68). La atrofia óptica autosómico dominante es debida a mutaciones en el gen *OPA-1*, que codifica una dinamina implicada en el proceso de fusión mitocondrial (69). También la forma autosómica dominante del Charcot-Marie-Tooth tipo 2A es debida a mutaciones en una proteína implicada en el proceso de

fusión mitocondrial, la mitofusina 2, codificada por el gen *MTF2* (70).

- 6. Alteraciones en genes que codifican factores indirectamente relacionados con la CR.** Este grupo incluye mutaciones en el gen que codifica la paraplegina (71); mutaciones en el gen *ABC7*, que es el responsable de la anemia sideroblástica con ataxia ligada al cromosoma X (72); mutaciones en el gen *ATP7B*, codificante de una proteína del grupo de las ATPasas tipo P, cuya alteración da lugar a la enfermedad de Wilson; la frataxina, responsable de la ataxia de Friedreich y codificada por el gen *FRDA1* (73) y mutaciones en el gen *DDP1*, responsable del síndrome, ligado al cromosoma X, Mohr-Tranebjaerg (74).

Tabla IV. Mutaciones en genes nucleares

TIPO DE ALTERACIÓN	FENOTIPO	GEN	HERENCIA
Mutaciones en genes nucleares codificantes de proteínas de los complejos I-V	S. de Leigh	<i>NDUFS1</i>	AR
	Encefalopatía y miocardiopatía	<i>NDUFS2</i>	AR
	Síndrome Leigh-like	<i>NDUFS4</i>	AR
	S. de Leigh	<i>NDUFS7</i>	AR
	S. de Leigh	<i>NDUFS8</i>	AR
	S. de Leigh, leucodistrofia	<i>NDUFV1</i>	AR
	S. de Leigh	<i>SDHA</i>	AR
	Feocromocitoma, paraganglioma	<i>SDHB</i>	AD, E
	Paraganglioma hereditario	<i>SDHC y SD</i>	AR
	Hipogluemia y acidosis láctica	<i>UQCRB</i>	AR

Tabla IV. Mutaciones en genes nucleares

TIPO DE ALTERACIÓN	FENOTIPO	GEN	HERENCIA
Mutaciones en genes nucleares implicados en el ensamblaje de los complejos de la cadena respiratoria	S. de Leigh	<i>SURF1</i>	AR
	Hepatopatía y cetoacidosis	<i>SCO1</i>	AR
	Miocardopatía infantil	<i>SCO2</i>	AR
	Leucodistrofia y tubulopatía	<i>COX10</i>	AR
	Miocardopatía hipertrófica	<i>COX15</i>	AR
	Encefalopatía, tubulopatía, fallo hep.	<i>BCS1L</i>	AR
	S. de Leigh Encefalopatía	<i>LRPPRC</i> <i>ATP12</i>	AR AR
Mutaciones en genes nucleares implicados en la comunicación intergenómica	CPEO con deleciones múltiples en el ADNmt	<i>ANT1</i>	AD
	CPEO con deleciones múltiples SANDO y deleciones múltiples	<i>POLG1</i>	AD, AR
	Encefalopatía, parkinsonismo y deleciones múltiples		AR
	S. de Alpers y depleción MNGIE	<i>TP</i>	AR
	CPEO y deleciones múltiples	<i>C10orf2</i> (<i>Twinkle</i>)	AD

Continuación de la tabla IV.

Tabla IV. Mutaciones en genes nucleares

TIPO DE ALTERACIÓN	FENOTIPO	GEN	HERENCIA
	Hepatopatía infantil fatal y depleción del ADNmt	<i>DGUK</i>	AR
	Miopatía infantil fatal con o sin tubulopatía y depleción	<i>TK2</i>	AR
	Cuadro hepatocerebral con déficit de los complejos I, III, IV y V	<i>EGF1</i>	AR
	Hipotonía, hepatopatía, acidosis láctica, dismorfia y déficit multienzimático	<i>MRPS16</i>	AR
	Miopatía y anemia sideroblástica	<i>PSU1</i>	AR
	Encefalopatía y hepatopatía	<i>MPV17</i>	AR
	Encefalopatía	<i>SUCLA2</i>	AR
Mutaciones genes codificantes de componentes no proteicos de CR	Ataxia, crisis, miopatía mioglobinuria, síndrome nefrótico, S. Leigh	<i>CoQ</i> <i>PDSS2</i>	AR

AR: autosómica recesiva, AD: autosómica dominante, E: esporádica, X: ligada al cromosoma X.

Continuación de la tabla IV.

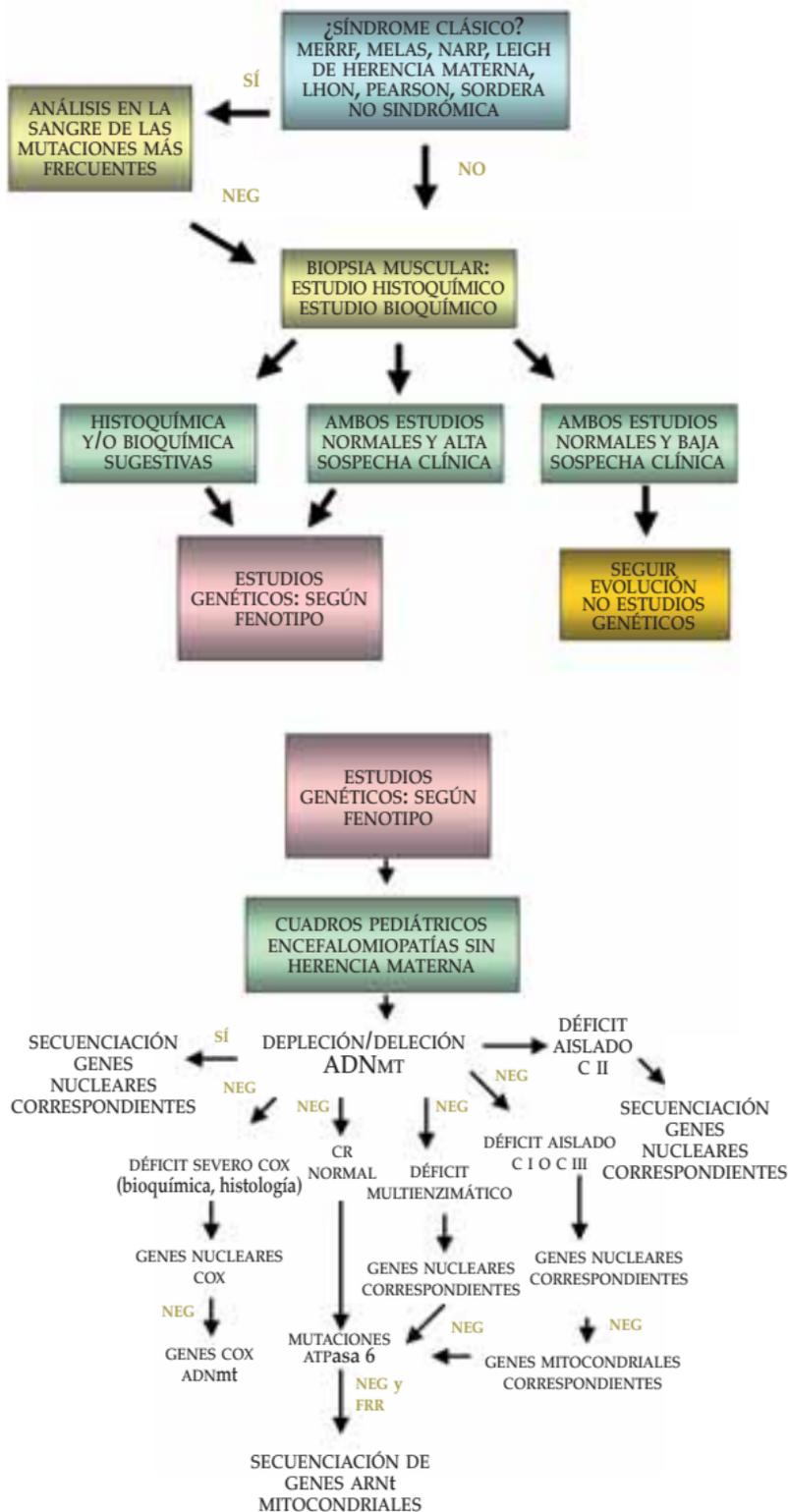
Tabla V. Mutaciones en genes nucleares

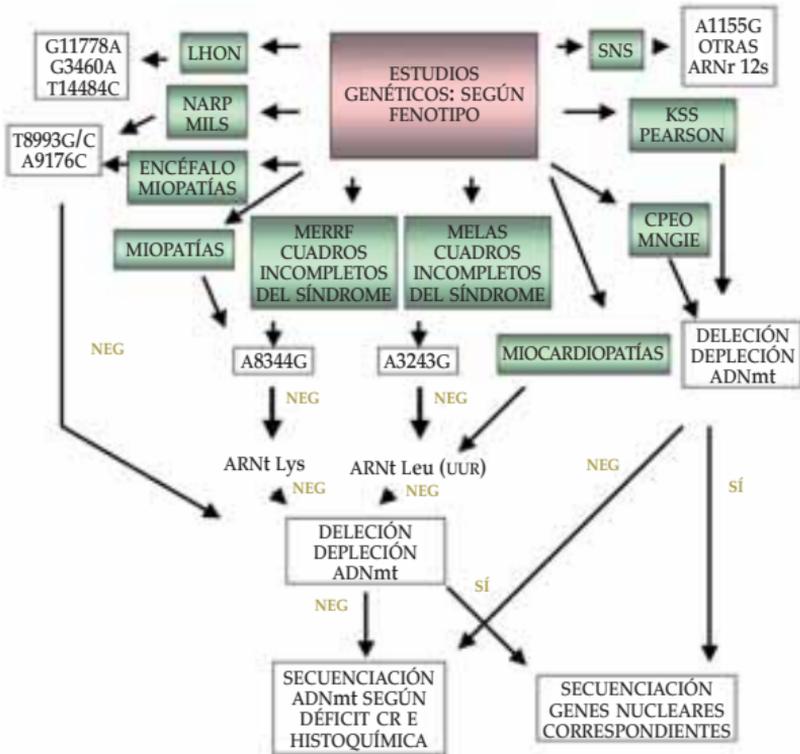
TIPO DE ALTERACIÓN	FENOTIPO	GEN	HERENCIA
Mutaciones en genes nucleares que regulan componentes lipídicos de las membranas	S. de Barth	<i>G 4.5</i>	X
Mutaciones en genes nucleares que regulan la fusión, fisión y movilidad mitocondrial	Paraplegia espástica AD	<i>KIF5A</i>	AD
	Atrofia óptica AD	<i>OPA1</i>	AD
	Charcot-Marie-Tooth 2A	<i>MNF2</i>	AD
Mutaciones en genes nucleares codificantes de factores indirectamente relacionados con la CR	Ataxia de Fredreich	<i>FRDA1</i>	AR
	Paraplegia espástica	<i>SPG7</i>	AR
	Sordera y distonía	<i>DDP1</i>	X
	Atrofia óptica	<i>OPA1</i>	AD
	Anemia sideroblástica y ataxia	<i>ABC7</i>	X
	Enfermedad de Wilson	<i>ATP7B</i>	AR

AR: autosómica recesiva, AD: autosómica dominante, X: ligada al cromosoma X.

Continuación de la tabla IV.

Diagrama de estudio genético de las enfermedades mitocondriales





Continuación del diagrama de estudio genético de las enfermedades mitocondriales.

Tratamientos en las enfermedades mitocondriales

El tratamiento de las enfermedades mitocondriales presenta todavía una serie de interrogantes y limitaciones que dificultan la aplicación de terapias adecuadas en estos pacientes. La presencia de mutaciones en el mtDNA y/o en el nuclear alteran la función de la fosforilación oxidativa comprometiendo la síntesis de las cantidades necesarias de ATP para una correcta función celular. Las características genéticas de heteroplasmia y el efecto umbral producen una gran heterogeneidad tanto clínica como bioquímica en estos pacientes. Las enfermedades mitocondriales pueden expresarse de formas muy diversas, afectando a cualquier tejido, a cualquier órgano y en cualquier

momento de la vida. No existen series largas de pacientes con el mismo defecto molecular y la misma manifestación clínica que permitan realizar estudios concluyentes sobre la efectividad de los diversos fármacos aplicados en el tratamiento. Los tratamientos sólo se han mostrado útiles en un número limitado de pacientes, mientras que en la gran mayoría de ellos las medidas terapéuticas se limitan a ser de soporte. Debido a la gran cantidad de órganos afectados los pacientes con enfermedades mitocondriales deberían ser manejados por un equipo de médicos que incluyan diferentes especialistas, enfermeras, dietistas, servicios sociales, grupos de soporte, etc.

Agruparemos el tratamiento de las enfermedades mitocondriales, en tres apartados:

- Terapia farmacológica específica.
- Terapia génica preimplantacional.
- Tratamiento de mantenimiento.

Terapia farmacológica específica

Se han descrito casos en los que se apreció mejoría tras la aplicación de terapias específicas, pero en la mayoría de los casos la enfermedad ha seguido progresando, especialmente en formas de presentación precoz (en edad pediátrica) y multisistémicas.

Existen en la actualidad diferentes fármacos dirigidos a tratar de corregir los mecanismos patogénicos de las enfermedades mitocondriales, siendo tres los principales mecanismos sobre los que puede actuar la terapia farmacológica específica: Fig. 5.

- La acción de los fármacos se centra en modificar la función de la cadena respiratoria actuando sobre la síntesis de ATP.
- Los fármacos facilitan la eliminación o impiden la formación de los metabolitos tóxicos acumulados.
- Los fármacos previenen el estrés oxidativo reponiendo las sustancias antioxidantes que actúan eliminando los radicales libres.

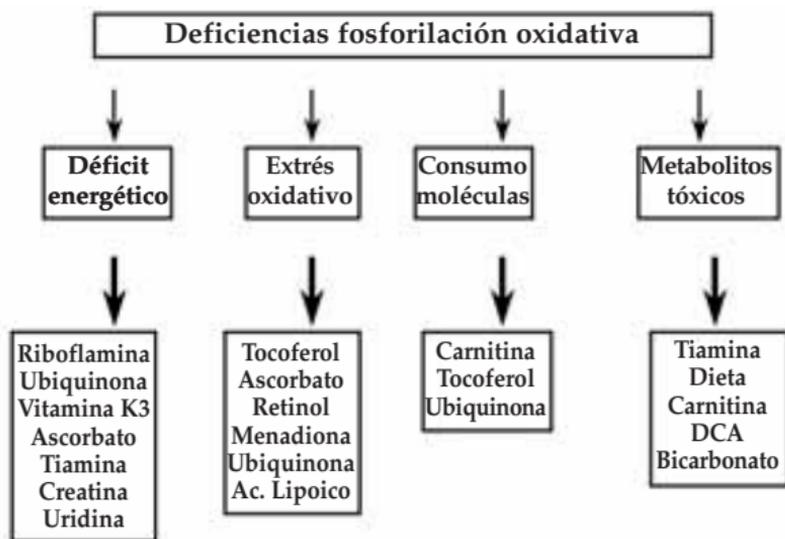


Fig. 5. Mecanismos de acción terapéutica.

1. Fármacos que modifican la función de la cadena respiratoria.

Ante la imposibilidad de administrar energía en forma de ATP, se han propuesto tratamientos para que aumenten su síntesis. Estos fármacos pueden actuar mejorando la síntesis de ATP, al proporcionar electrones directamente a complejos de la cadena respiratoria que funcionan correctamente, o bien intentando mejorar la actividad de los complejos que no funcionan de forma correcta. En la Figura 2 se indican los puntos de acción de los fármacos modificadores de la función de la cadena respiratoria.

Hay que tener en cuenta que la aplicación de algunos de estos fármacos puede no ser inocua y puede tener efectos indeseables, como la acción prooxidante.

Las dosis recomendadas y la forma de administración de cada uno de los fármacos se citan en la tabla VI.

- **Ubiquinona-10.**

La ubiquinona-10 (también llamada coenzima Q10) tiene dos funciones básicas: actúa como

Tabla VI

Ubiquinona	100-300 mg/día	3 dosis	oral
Ibenedona	5 mg/kg/día	3 dosis	oral
Vitamina C	1-2 gr/día	1 dosis	oral
Menadiona-K3	80 a 160 mg/kg/día	1 dosis	oral.
Riboflavina-B ₂	100-300 mg/día	3 dosis	oral
Tiamina- B ₁	300 mg/día	1 dosis	oral
Citocromo C	12,5 mg/2 días	1 dosis	ev
Creatina	0,1-0,15 mg/kg/día	3 dosis	oral (adultos 5 gr/día)
Triacetiluridina	0,3 gr/kg/día	3 dosis	oral
Ácido Fólnico	15 mg/día	1 dosis	oral
Carnitina	50-100 mg/kg/día	2 dosis	oral/en brotes ev
Dicloroacetato	100-150 mg/kg/día	3 dosis	ev
(mantenimiento)	25-50 mg/kg/día	3 dosis	oral
Vitamina E	100-200 mg/día	1 dosis	oral
Ácido Lipoico	200-600 mg/día	3 dosis	oral
L-Arginina	150-300 mg/kg/día	3 dosis	oral/ev

aceptor móvil de electrones, transfiriéndolos desde los complejos I y II hacia el complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial (Fig. 6); y como potente antioxidante en su forma reducida (ubiquinol), previniendo el daño oxidativo y regenerando otros antioxidantes como la vitamina E.

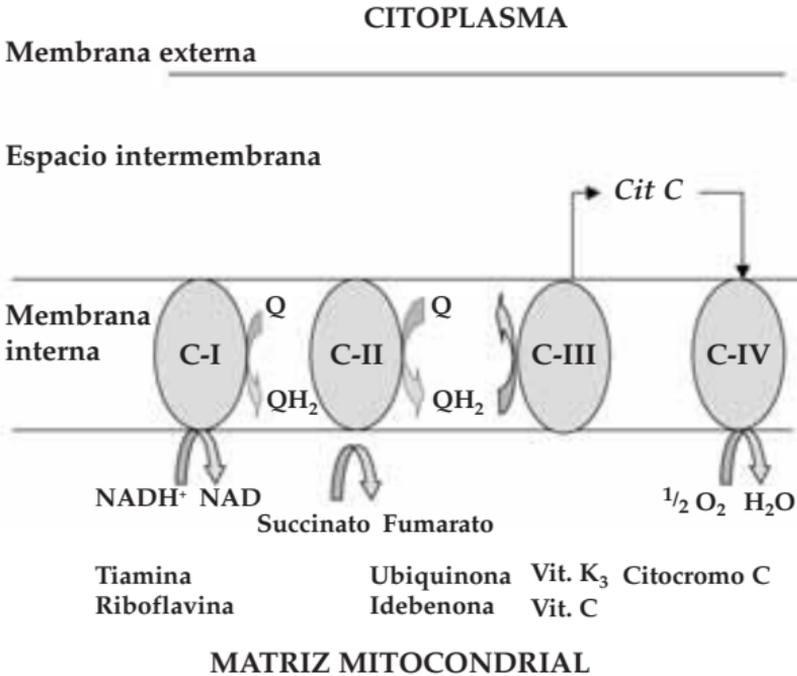


Fig. 6. Cadena respiratoria mitocondrial. C I, II, III, y IV son los complejos de la cadena respiratoria. Q y QH₂ las formas oxidada y reducida (ubiquinol) de la ubiquinona y Cit. C es el citocromo C. Suplementos: tiamina, riboflavina, Ubiquinona, idebenona, Vitamina K, Vitamina C y citocromo C.

El tratamiento con ubiquinona se ha demostrado especialmente efectivo en los casos con una deficiencia probablemente primaria de ubiquinona como responsable de la disfunción de la fosforilación oxidativa (75, 76). En estos pacientes las dosis necesarias son mucho más altas (1.000 mg/día). En el resto de pacientes los resultados son muy variables (77, 78, 79). Creemos que la mejoría tras el tratamiento puede estar más rela-

cionada con la naturaleza del defecto molecular que con la propia efectividad del tratamiento. Es necesario monitorizar regularmente las concentraciones plasmáticas de ubiquinona para evitar concentraciones excesivas que podrían ejercer una acción prooxidante (80).

En las deficiencias de complejos III y IV, se podría alterar más aún la transferencia electrónica aumentando la generación de radicales libres.

- **Idebenona**

Uno de los problemas que presenta la ubiquinona es su insolubilidad en soluciones acuosas. Recientemente se ha desarrollado un nuevo fármaco llamado idebenona, que estructural y funcionalmente es muy similar a la Ubiquinona y con mayor solubilidad y con capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

La idebenona se ha probado como tratamiento en diferentes enfermedades como en la enfermedad de Friedrich que presenta la síntesis de energía reducida (81,82). Existen pocos estudios de la efectividad del tratamiento con idebenona en las enfermedades mitocondriales (83).

- **Vitamina C**

La vitamina C o ascorbato es una vitamina hidrosoluble que tiene diversas acciones. Una actuar como aceptor de los electrones liberados por la ubiquinona, cediéndolos al complejo IV de la cadena respiratoria (Fig. 6). Por tanto evitan la acción del complejo III. Su tratamiento estaría especialmente indicado en deficiencias de este complejo, si bien su efectividad sólo ha sido demostrada en casos aislados y no de forma concluyente (84, 85). También actúa como antioxidante.

- **Vitamina K3**

Esta vitamina liposoluble (llamada también menadiona) tiene la misma capacidad de acción que la vitamina C. Se utiliza en las deficiencias

del complejo IV. Tampoco se ha podido demostrar un efecto beneficioso de forma objetiva.

- **Riboflavina-B₂**

La riboflavina es una vitamina que actúa como cofactor de los complejos I y II de la cadena respiratoria. Por tanto, sería de esperar que su administración mejorara las actividades enzimáticas de estos complejos y por tanto, la sintomatología. Se han observado mejorías en algunos pacientes, e incluso se ha podido comprobar un aumento de la actividad del complejo I en pacientes con deficiencia del mismo tras el tratamiento con riboflavina. No obstante, este aumento de la actividad no se correlacionó con una mejoría del estado clínico, observado en pocos pacientes (84,85). Una vez más, la efectividad de este tratamiento es incierta.

- **Tiamina- B₁**

La tiamina actúa como cofactor de la piruvato deshidrogenasa, enzima mitocondrial que transforma el piruvato en acetil-CoA, el cual está en disposición de oxidarse en el ciclo de Krebs, liberando cofactores reducidos (NADH y FADH₂) que estimularán la cadena respiratoria. La tiamina puede reducir las concentraciones de lactato, aunque sus efectos en el estado clínico son mínimos (84). Quizás su mayor indicación sea para el tratamiento de las deficiencias de la piruvato deshidrogenasa (86).

- **Citocromo C**

El citocromo C capta los electrones liberados por el complejo III y los cede al complejo IV de la cadena respiratoria. Como fármaco, se administra sólo por vía endovenosa. Existe poca experiencia en el tratamiento con este fármaco, ya que se aplica casi exclusivamente en Japón, siendo bastante difícil su obtención en los países Europeos. Según algunos autores, este tratamiento se ha mostrado muy efectivo en pacientes con síndrome de Kearns-Sayre, mejorando la

afectación muscular y el edema corneal. Nuestra experiencia personal no fue la misma.

- **Monohidrato de creatina**

La creatina es una sustancia sintetizada en nuestro organismo. La creatina actúa como reserva energética de grupos fosfato para fosforilar el ADP a ATP. También actúa como un antioxidante débil. La creatina muscular puede estar disminuida en las enfermedades mitocondriales. Se ha demostrado que la administración de monohidrato de creatina ha sido beneficiosa en pacientes con MELAS, especialmente en los ejercicios aeróbicos de gran intensidad mejorando la fuerza especialmente en la fuerza manual (87), en la actividad muscular prolongada, sobre la debilidad y reduciendo la producción de radicales (88, 89). Algunos autores recomiendan utilizarlo durante las crisis agudas y retirarlo posteriormente.

- **Cobre**

Los estudios *in vitro* han mostrado que al añadir cobre en el medio de cultivo de mioblastos y fibroblastos con deficiencia de COX se restablecía la actividad. Una aplicación terapéutica sería la administración de histidinato de cobre en la forma severa de encefalomiocardiopatía del lactante asociada a la deficiencia de COX producida por mutaciones en el gen *SCO2* (90).

- **Uridina**

La triacetiluridina es un pro fármaco que tras la administración oral se convierte rápidamente en uridina, que es la molécula activa. Es esencial para el funcionamiento normal de células, tejidos y para la síntesis de RNA y DNA. La única fuente celular de uridina es la mitocondria. Los pacientes con enfermedad mitocondrial no son capaces de sintetizar toda la uridina que precisan y pueden presentar sintomatología asociada a su déficit, como es la acidosis tubular renal, que es una de las complicaciones más

graves. La administración de triacetiluridina ha mejorado la disfunción renal en pacientes con síndrome de Leigh. En USA se está realizando un ensayo terapéutico "*Cristine Uridine Trial*" que evalúa la eficacia en la acidosis tubular renal y en pacientes con depleción mitocondrial

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

• Carnitina

La carnitina es una molécula cuya función es la de actuar como transportador de los ácidos grasos al interior de la mitocondria para que se produzca la beta-oxidación y regular las concentraciones de coenzima A libre intramitocondriales.

Los trastornos de la función de la cadena respiratoria puede causar una alteración secundaria de la beta-oxidación de los ácidos grasos, con el consiguiente acúmulo de ácidos orgánicos y formación de acilcarnitinas, produciendo una deficiencia de carnitina secundaria. Muchos pacientes demuestran mejorías en su sintomatología al iniciar tratamiento con carnitina, por lo que unido a su inocuidad, es un fármaco que se puede administrar con cierta tranquilidad. En crisis de acidosis se administra por vía endovenosa duplicando la dosis oral. En algunos pacientes a dosis altas puede producir diarrea. Es aconsejable su monitorización (91).

• Dicloroacetato

El dicloroacetato es un fármaco de estructura análoga a la del piruvato. Actúa estimulando la actividad de la piruvato deshidrogenasa y aumenta el flujo de substratos hacia la mitocondria. Puede reducir las concentraciones de ácido láctico, mejorando la acidosis metabólica de estos pacientes. El dicloroacetato ha sido muy utilizado en el tratamiento de las enfermedades mitocondriales vía oral y endovenosa, siendo útil en algunos casos, pero su adminis-

tración en períodos prolongados puede producir polineuropatía incluso asociado al tratamiento con Tiamina a 8,6 mg/kg. Es un tratamiento aconsejable en pacientes con acidemia láctica severa, y también, en las deficiencias primarias de piruvato deshidrogenasa (92). No cambia el curso clínico de la enfermedad, pero puede mejorar temporalmente los síntomas en algunos pacientes (93).

- **Bicarbonato**

El bicarbonato oral mejora la hiperventilación desencadenada como consecuencia de la acidosis metabólica causada por el ácido láctico. En casos de acidosis metabólica grave, el bicarbonato puede administrarse por vía intravenosa, consiguiendo una rápida estabilización del pH (94).

3. Fármacos que actúan como antioxidantes

En condiciones normales, la cadena respiratoria mitocondrial es la mayor fuente de radicales libres derivados del oxígeno de nuestro organismo. Nuestras células disponen de mecanismos eficaces para detoxificar estos radicales, como son las enzimas antioxidantes y los substratos y cofactores. Entre estos se encuentran la vitamina A, la vitamina E, la ubiquinona, el glutatión y la vitamina C. Cuando la generación de radicales libres supera la capacidad antioxidante de nuestro organismo se producen varios efectos nocivos conocidos genéricamente como estrés oxidativo. Los radicales libres pueden dañar estructuras tan importantes como lípidos de membrana, proteínas y ácidos nucleicos. Una de las moléculas más sensibles al daño oxidativo es el mtDNA, debido a su poca protección y su falta de capacidad de reparación. Existen varios fármacos que pueden reducir el estrés oxidativo. En general, estos fármacos que citaremos a continuación tienen capacidad de reaccionar con radicales libres, pasando de una forma reducida a otra oxidada y

consiguiendo así disminuir el estrés oxidativo. Otros actúan como cofactores de las enzimas antioxidantes, y otros tienen la capacidad de regenerar antioxidantes que están en forma oxidada (que no serían útiles para eliminar los radicales libres). Los fármacos con capacidad antioxidante empleados en el tratamiento son:

- Vitamina E o tocoferol.
- Vitamina A o retinol.
- Vitamina C o ascorbato.
- Vitamina K3 o menadiona.
- Ubiquinona-10.
- Idebenona.
- Ácido Lipoico.

El tratamiento con sustancias antioxidantes parece útil para corregir el daño oxidativo, aunque tampoco existen estudios concluyentes sobre su efectividad. En nuestra propia experiencia, hemos podido demostrar deficiencias de vitamina E en enfermedades mitocondriales (82) y otros trastornos del metabolismo intermediario, que fueron rápidamente corregidas tras administrar tocoferol. Creemos que el tratamiento antioxidante se debe aplicar en estos pacientes (91).

4. Otros tratamientos farmacológicos

• Ácido fólico

La administración de ácido fólico ha demostrado ser beneficiosa en aquellos pacientes afectados de enfermedad mitocondrial, especialmente en el Kearns-Sayre y en las que presenten anomalías de mielinización (95). Nuestra experiencia personal nos ha evidenciado que la administración de ácido fólico lograba la mejoría clínica, la restauración de niveles normales en LCR y además una gran mejoría en la afectación de sustancia blanca cerebral (96).

• Corticoides

Estos fármacos se han utilizado en los brotes de MELAS administrando prednisona, dexameta-

sona y en otras encefalomiopatías mitocondriales con brotes de acidosis láctica (97). Como potente agente antiinflamatorio se utiliza para actuar sobre el componente inflamatorio vasculítico y en el edema cerebral. De nuevo, existe una gran controversia entre los diferentes autores sobre la efectividad de este tratamiento, aunque dada la gravedad de los pacientes se aplica habitualmente (94, 97).

- **L-Arginina**

La L-arginina es un precursor del óxido nítrico, que actúa como vasodilatador, por lo que puede tener un efecto positivo reduciendo la frecuencia y gravedad de los accidentes vasculares (95). Se ha administrado en 24 pacientes con MELAS L-arginina por vía oral o endovenosa en la fase aguda de la enfermedad con resultados positivos (96).

Terapia Génica Preimplantacional

- **Trasplante nuclear de óvulos in vitro, fertilización in vitro con donación de óvulos.**

Se realizan técnicas de preimplantación genética, en madres portadoras de mutaciones del ADNmt. Consisten en un trasplante del núcleo a un oocito de una donante y a continuación hacer una fecundación in vitro con espermatozoides paternos (98).

Tratamiento de mantenimiento

La afectación multisistémica y la evolución progresiva de las enfermedades mitocondriales obligan a disponer de una serie de cuidados generales en el control evolutivo de estos pacientes según el órgano afectado. Por un lado, intentar evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas y por otro lado controlar los diferentes órganos que progresivamente se vayan afectando.

- **Medidas generales**

La ingesta calórica debe ser adecuada con una dieta y aporte vitamínico equilibrados para sus requerimientos energéticos y para su crecimiento estático- ponderal adecuado. Se han de evitar los ayunos prolongados que activan la oxidación de los ácidos grasos y en consecuencia a la cadena respiratoria mitocondrial y realizar comidas regulares con proporción alta de carbohidratos o bien suplementos calóricos (91, 99).

- a) La administración de una dieta pobre en hidratos de carbono tuvo la finalidad de reducir la síntesis endógena de lactato aunque se ha mostrado ineficaz. Por otro lado, la administración de una dieta cetógena rica en grasas puede estimular la síntesis de moléculas que están deficitarias en pacientes con alteraciones del metabolismo energético. Esta dieta se ha ensayado con las deficiencias de piruvato deshidrogenasa y síndromes de Leigh con resultados muy contradictorios (100). En nuestra experiencia, este tipo de dieta no nos ha proporcionado una mejoría clínica objetivable en pacientes con PDH.
- b) Evitar en lo posible situaciones de alta demanda energética. Controlar la fiebre y las temperaturas ambientales elevadas, así como la ingesta de alcohol, situaciones que pueden precisar un requerimiento energético más elevado. Cuando la ingesta oral de líquidos o calorías se halla disminuida se aconseja la rehidratación endovenosa y la administración de fluidos que contengan dextrosa. Para reducir la fiebre es aconsejable administrar ibuprofeno y evitar el ácido acetilsalicílico.
- c) En los pacientes con mioglobulinuria recurrente (especialmente deficiencias primarias de CoQ10) se benefician de la suplementación

oral de CoQ10 y durante los episodios agudos de una rehidratación intensa y de diálisis renal cuando la mioglobinuria se complica con insuficiencia renal.

- d) En la encefalopatía Mioneurogastrointestinal (MNGIE), los pacientes acumulan excesiva cantidad de Timidina en sangre. Aunque se desconoce su mecanismo patogénico, alcanzar unos niveles normales en sangre es una aproximación terapéutica que se debe intentar con diálisis y medios farmacológicos (Hirano comunicación personal).
 - e) Se aconseja especialmente la práctica de ejercicio físico aeróbico controlado, ya que puede mejorar la tolerancia al ejercicio y a la fatigabilidad en las formas de afectación periférica, evitando descompensaciones metabólicas por ejercicio excesivo (101, 102).
 - f) Corrección de situaciones de descompensación. Aparte de las medidas clásicas de control de la acidosis metabólicas (bicarbonato, ventilación asistida, etc.) algunos autores han realizado diálisis peritoneal y hemodiálisis en pacientes con acidemia láctica grave. Los resultados de este tratamiento son también muy contradictorios.
- **Afectación Cardíaca**
 - a) Cuando se detectan anomalías en la conducción cardíaca (S. de Kearns-Sayre): se realizarán controles con Holter y se aplicará un marcapasos cuando aparezca el bloqueo de conducción (103).
 - b) En las miocardiopatía hiperconcentricas: se debe investigar la posible existencia de un déficit de carnitina y administrar tratamiento con carnitina. Algunos autores han realizado trasplantes cardíacos con resultados muy satisfactorios.
 - c) En la Ataxia de Friedreich la administración de idebenona puede mejorar esencialmente

la cardiomiopatía debida a las lesiones producidas por los radicales libres, por el efecto positivo detoxificante, con un tratamiento continuado de varios meses (81, 82).

- **Afectación Renal**

El tratamiento se basa en corregir las pérdidas de oligoelementos y metabolitos en pacientes con nefropatía, lesiones tubulares e intersticiales que pueden evolucionar hacia un síndrome de Fanconi con uremia y fallo renal terminal y si es preciso se puede realizar un trasplante renal (104, 105). La administración de Trimetiluridina puede compensar la acidosis tubular renal.

- **Afectación Endocrinológica**

a) En el síndrome de Kearns-Sayre es frecuente la presencia de diabetes mellitus y se halla asociada a diabetes insípida en el síndrome de Wolfram (DIDMOAD). Es recomendable ser cautos con el régimen insulínico que se instaura, dado que la sensibilidad a la insulina es mayor que en la diabetes autoinmune y a que la desaparición de la reserva insulínica es más lenta, es aconsejable comenzar con dosis mínimas, para ir aumentándolas en función de la densidad urinaria y del ritmo de diuresis del paciente.

b) Hipoparatiroidismo en el síndrome de Kearns-Sayre, se hará con calcitriol a la dosis inicial de 0,25 mg/día, modificando en función de la calcemia. En algún caso, convendrá añadir un suplemento oral de calcio.

c) Déficit de hormona de crecimiento en MELAS y Kearns-Sayre. No hay estudio alguno publicado sobre la efectividad de la administración de hormona de crecimiento en estos pacientes y no está aclarada la etiología del déficit cuando se presenta. Algunos grupos de investigación no aconsejan su administración ya que al estimular el crecimiento celular podría producirse un aumen-

to del porcentaje del ADN mitocondrial mutado.

- d) Hipotiroidismo primario, que se tratará con levotiroxina sódica, a las dosis substitutivas de $100 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$, administradas en ayunas por la mañana.
- e) Retraso puberal y amenorrea primaria, que tras una valoración de la secreción de gonadotropinas y del estado de los órganos sexuales internos, podrá ser susceptible de tratamiento substitutivo estrogénico o secuencial.
- f) Insuficiencia suprarrenal frecuentes en el MELAS y Kearns-Sayre. En estos casos cuando presentan una crisis suprarrenal, habrá que administrar los corticoides a las dosis indicadas en el apartado previo. Como terapia de mantenimiento se recurrirá al empleo de hidrocortisona a la dosis fisiológica de substitución, de $15\text{-}20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$, repartida en tres tomas en cantidad decreciente a lo largo del día.

En todas estas situaciones, se iniciarán tratamientos substitutivos específicos controlados por el endocrinólogo (106).

- **Afectación Digestiva**

- a) Las anomalías más frecuentes son la presencia de diarreas o estreñimiento crónico que deben tratarse con dieta y reguladores de la movilidad intestinal.
- b) En presencia de insuficiencia pancreática que se observa en el síndrome de Pearson se deben administrar extractos pancreáticos, y para compensar la anemia, transfusiones o bien eritropoyetina recombinante.
- c) En los pacientes con afectación bulbar progresiva, y para evitar el riesgo de aspiraciones alimentarias, se aconseja la colocación de una sonda nasogástrica o la instauración de una gastrostomía.
- d) En los pacientes con insuficiencia hepática grave se han realizado trasplantes hepáticos

aunque se debe evaluar con profundidad la presencia de una afectación neurológica o manifestaciones extra-hepáticas previas al trasplante (107).

- **Sordera**

En los pacientes que se objetiva un déficit auditivo se deben aplicar audífonos. En las sorderas de origen coclear, se puede realizar un implante coclear, como han hecho algunos autores en pacientes con MELAS, obteniendo muy buenos resultados (108).

- **Afectación Oftalmológica**

a) Es aconsejable la intervención quirúrgica de cataratas y colocar lentes intraoculares en todos aquellos pacientes con disminución de la agudeza visual.

b) La corrección quirúrgica de la ptosis (tarso-rrafia), que se debe realizar cuantas veces sea necesario, cuando el párpado ocluye el campo visual especialmente en las oftalmoplegias externas progresivas (CPEO, Kearns-Sayre, encefalomiopatías, etc.).

c) Se debe aplicar soporte visual en las atrofi- as ópticas y retinitis pigmentarias con lupas de aumento según técnica habitual.

- **Epilepsia**

Se aconseja no administrar fármacos que inhiben la cadena respiratoria mitocondrial como valproato sódico, fenobarbital o hidantoínas. Los antiepilépticos que se han mostrado más efectivos son las benzodiazepinas, carbamez- pina, levatiracetam y fármacos gabaérgicos (109).

- **Trastornos respiratorios**

a) En los pacientes que presentan apneas es aconsejable la colocación de un monitor de apneas, especialmente en formas de Leigh y lactantes con encefalomiopatías graves.

b) Se debe vigilar la posible aparición de una insuficiencia respiratoria en las formas mio- páticas con debilidad grave de los músculos

respiratorios y proporcionarles oxigenoterapia y respiradores mecánicos domiciliarios.

• **Alteraciones cutáneas**

- a) Las anomalías más frecuentes son los trastornos de la pigmentación (lesiones eritematosas, discromía y pigmentaciones reticulares parchadas) en áreas expuestas a la luz con gran fotosensibilidad cutánea (110). Para estos trastornos se aconsejan cremas fotoprotectoras y cremas hidratantes.
 - b) Las alteraciones del pelo más evidentes son: pelo capilar seco, ralo, pérdida de la cutícula, pili torti, tricorexis nodosa y alopecia (111). La hipertrichosis localizada en brazos, antebrazos, frente y espalda si procede, se puede eliminar por razones de estética.
 - c) Los episodios de acrocianosis distal son poco frecuentes (111).
 - d) Los lipomas de Ekbom's se tratan realizando una extirpación quirúrgica cuando producen molestias al paciente o alcanzan grandes tamaños por razones de estética (112, 113).
- **Omisión de fármacos** con riesgo de toxicidad para la mitocondria:
- *Antibióticos*: tetraciclina, ciprofloxacina, Aminoglicósidos (en pacientes con la mutación A1555G).
 - *Antivirales*: Azydothymidina (AZT), Fialuridina y drogas que deplecionan el ADNmt en pacientes con depleción del mismo.
 - *Antiepilépticos*: especialmente el valproato sódico, que inhibe la fosforilación oxidativa y afecta a la oxidación de los ácidos grasos. También se deben evitar los barbitúricos y las hidantoínas.
 - *Anestésicos*: se debe evitar la administración de etomidato y thiopentona en el síndrome de Kearns-Sayre. En los pacientes con enfermedad mitocondrial se debe tener en cuenta la gran sensibilidad al antracurium y roncu-

ronium. Algunos autores han descrito complicaciones con la utilización de Fentanilo y Thiopental. Los pacientes con afectación mitocondrial presentan mayor riesgo de fallo respiratorio en el postoperatorio quirúrgico debido en parte a la mayor producción de citoquinas y la consiguiente formación de óxido nítrico que en grandes cantidades afecta la producción de energía. Se aconseja siempre que sea posible la utilización de anestesia epidural (con tetracaína). También se debería evitar la hipoxia crónica y la insensibilidad al CO_2 que pueden provocar anestias irreversibles (114, 115, 116).

- **Dolor**

La gabapentina y la carbamezapina han sido muy útiles en el tratamiento del dolor neuropático, siendo necesarias dosis menores a las utilizadas como antiepiléptico.

- **Atención Psicológica**

En determinados pacientes y familias se aconseja un soporte psicológico y si es preciso tratamiento psiquiátrico.

Conclusiones

El tratamiento de las enfermedades mitocondriales no ofrece hoy en día soluciones definitivas a estas alteraciones, a excepción de casos aislados ni tratamientos curativos. Existe gran controversia respecto a los resultados obtenidos por diferentes grupos de investigación, observándose, mejorías parciales y en formas de presentación lentamente evolutivas. Uno de los mayores problemas para definir estrategias de tratamiento es la dificultad de encontrar series largas de pacientes con el mismo defecto molecular, con la misma edad y el mismo grado de afectación clínica. Es esencial tratar de conocer el mecanismo molecular que produce la enfermedad para individualizar las terapias en cada paciente. Además, las terapias farmacológicas específicas no

solucionan el defecto, sino que tratan de corregir parcialmente el defecto bioquímico subyacente. Es importante monitorizar las concentraciones de los fármacos aplicados en la terapia, no sólo para prevenir los efectos secundarios que se pudieran desencadenar, sino también para conocer mejor la relación dosis del fármaco-efecto terapéutico.

Referencias

1. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59: 1406-1411.
2. Artuch R, Pineda M, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Colomer J, Vernet A, Campistol J. Respiratory chain and pyruvate metabolism deficiencies in pediatric patients: evaluation of biochemical tests for selective screening. *Rev Neurol*. 1998; 26(149):38-42.
3. Engel WK, Cunningham GC. Rapid examination of muscle tissue: An improved trichrome stain method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963; 13:919-26.
4. Campos Y, Arenas J, Cabello A, et al. Respiratory chain enzyme defects in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Ann Rheum Dis* 1995b; 54:491-93.
5. González-Crespo R, Arenas J, Gómez-Reino J, et al. Muscle dysfunction in elderly individuals with hip fracture. *J Rheumatol* 1999; 26:2229-32.
6. Holt IJ, Harding AE, Petty RK, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990 ; 46:428-33.
7. Cabello A, Navarro C, Ricoy JR. Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 1998; 26:44-9.
8. Bonilla E, Sciacco M, Tanji K, et al. New morphological approaches to the study of mitochondrial encephalomyopathies. *Brain Pathol* 1992; 2:113-19.
9. DiMauro S, Nicholson JF, Hays AP, et al. Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 1983; 14:226-34.
10. Tritschler HJ, Andretta F, Moraes CT, et al. Mitochondrial myopathy of childhood associated with depletion of mitochondrial DNA. *Neurology* 1992; 42:209-17.

11. Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, et al. Strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Ann Neurol* 1991; 29: 601-05.
12. Morgan-Hughes JA. Mitochondrial diseases. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, ed. *Myology. Basic and clinical*. New York: McGrawHill 1994; p. 1632-33.
13. Vogel H. Mitochondrial myopathies and the role of the pathologist in the molecular era. *J Neuropath Exp Neurol* 2001; 60:217-27.
14. Clark KM, Taylor RW, Johnson MA, et al. A mtDNA mutation in the initiation codon of the cytochrome c oxidase subunit II gene results in lower levels of the protein and a mitochondrial encephalomyopathy. *Am J Hum Genet* 1999; 64:130-39.
15. Campos y, Huertas R, Bautista J, et al. Muscle carnitine deficiency and lipid storage myopathy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle and Nerve* 1993; 16:778-81.
16. Stadhouders AM, Jap PHK, Winkler HP, et al. Mitochondrial creatine kinase: a major constituent of pathological inclusions seen in mitochondrial myopathies. *Proc Nat Acad Sci* 1994; 91:5089.
17. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, et al. MtDNA depletion with variable tissue expression: A novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 1991a; 48:492-501.
18. Szabolcs MJ, Seigle R, Shanske S, et al. Mitochondrial DNA deletion: a cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45:1388.
19. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. In Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, editors. *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997a; p. 389-446.
20. DiMauro S, Bonilla E, De Vivo DC. Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy?. *J Child Neurol* 1999; 14: S23-S35.
21. Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2379.
22. Musumeci O, Naini A, Slonim AE, Skavin N, Hadjigeorgiou GL, Krawiecki N, et al. Familial cerebellar ataxia with muscle Q10 deficiency. *Neurology* 2001, 56:849-855.
23. Van der Maldergem L, Trijbels F, DiMauro S, Sindelar PJ, Musumeci O, Janssen A, et al. Coenzyme Q-responsive

- Leigh's encephalopathy in two sisters. *Ann neurol* 2002; 52:750-754.
24. Munnich A, Rustin P. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders. *Am J Hum Genet* 2001; 106:4-17.
 25. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am Med Genet* 2001; 106: 94-101.
 26. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Karppa M, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes: prevalence of the mutation in adult population. *Am J Hum Genet* 1998; 63:447-454.
 27. Yang MY, Bowmarker M, Reyes A, Vergani L, Angeli P, Gringeri E, et al. Biased incorporation of ribonucleotides on the mitochondrial L-strand accounts for apparent strand-asymmetric DNA replication. *Cell* 2000; 111:495-505.
 28. Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *New Engl J Med* 2002; 347:576-580.
 29. Holt IJ, Harding AE, Morgan Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331:717-719.
 30. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, et al. Risk of developing mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004; 364:592-596.
 31. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. Center for Molecular Medicine, Emory University. www.gen.emory.edu/mitomap.html.
 32. Zeviani M, Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004; 127: 2153-2172.
 33. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA-leu(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-653.
 34. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA-lys mutation. *Cell* 1990; 61:931-937.
 35. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation is associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993; 4:289-294.
 36. Holt IJ, Harding AE, Petty RHK, Morgan-Hughes JA. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428-433.

37. De Vries DD, van EB, Gabreels F, Ruitenbeek W, van Oost BA. A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome. *Ann Neurol* 1993; 34: 410-412.
38. Thyagarajan D, Shanske S, Vázquez-Memije M, De Vivo D, DiMauro S. A novel mitochondrial ATPase 6 point mutation in familial bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol* 1995; 38:468-472.
39. Campos Y, Martín MA, Rubio JC, Gutiérrez del Olmo MC, Cabello A, Arenas J. Leigh syndrome associated with the T9176C mutation in the ATPase 6 gene of mitochondrial DNA. *Neurology* 1997; 49:595-597.
40. Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, Nikoskelainen E, Bronte-Stewart J, Poulton J, et al. Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 481-445.
41. Triepels RH, Van den Heuvel LP, Trijbels JM, Smeitink JA. Respiratory chain complex I deficiency. *Am J Med Gen* 2001; 106:37-45.
42. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nature Genet* 1995; 11:144-149.
43. Baysal BE.; Ferrell RE.; Willett-Brozick JE. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-51.
44. Haut S, Brivet M, Touati G, Rustin P, Lebon S, García-Cazorla A, et al. A deletion in the human QP-C gene causes a complex III deficiency resulting in hypoglycaemia and lactic acidosis. *Hum Genet* 2003;113:118-122.
45. Visapaa I, Fellman V, Vesa J, Dasvarma A, Hutton JL, Kumar V, et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCSIL. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 863-876.
46. Tiranti V, Hoertnagel K, Carrozo R, Galimberti G, Munaro M, Granatiero M, et al. Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Human Genet* 1998; 63:1609-1621.
47. Valnot I, Osmond S, Gigarel N, Mehaye B, Amiel J, Cormier-Daire V, et al. Mutations of the SCO1 gene in mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency with neonatal-onset hepatic failure and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2000a; 67:1104-1109.

48. Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, Tanji K, Nishino I, Sadlock JE, et al. Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nature Genet* 1999; 23: 333-37.
49. Valnot I, von Kleist-Retzow JC, Barrientos A, Gorbatyuk M, Taanman JW, Mehaye B, et al. A mutation in the human heme A: farnesyltransferase gene (COX10) causes cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Molec Genet* 2000b; 9:1245-1249.
50. Antonicka H, Mattman A, Carlson CG, Glerum DM, Hoffbuhr KC, Leary SC, et al. Mutations in COX15 produce a defect in the mitochondrial heme biosynthetic pathway, causing early-onset fatal hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2003; 72:101-114.
51. Mootha VK, Lepage P, Miller K, Bunkenborg J, Reich M, Hjerrild M, et al. Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:605-610.
52. Tiranti V, D'Adamo P, Briem E, Ferrari G, Mineri R, Lanantea E, et al. Ethylmalonic encephalopathy is caused by mutations in ETHE1, a gene encoding a mitochondrial matrix protein. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 239-252.
53. De Meirleir L, Seneca S, Lissens W, De Clercq I, Eyskens F, Gerlo E, et al. Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. *J Med Genet* 2004; 41:120-124.
54. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999; 283:689-692.
55. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kyttala A, Zeviani M, Comi GP, et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289:782-785.
56. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yan QP, Tariq M, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nature Genet* 2001; 28:223-231.
57. Van Goethem G, Dermaut B, Löfgren A, et al. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nature Genet* 2001; 28:211-212.
58. Lanantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gamma A are a frequent cause of autosomal

- dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 2002; 52:211-219.
59. Van Goethem G, Schwartz M, Lofgren A, Dermaut B, Van Broeckhoven C, Vissing J. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2003; 11:547-549.
 60. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, Chalmers RM, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet* 2004; 364:875-882.
 61. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001; 29:342-4.
 62. Mandel H, Szargel R, Labay V, Elpeleg O, Saada A, Shalata A, et al. The deoxyguanosine kinase is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001; 29:337-341.
 63. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, Poulton J, Markusic D, Karpinski NC et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alper's syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45:54-58.
 64. Coenen MJ, Antonicka H, Ugalde C, Sasarman F, Rossi R, Heister JG, et al. Mutant mitochondrial elongation factor G1 and combined oxidative phosphorylation deficiency. *New Engl J Med* 2004; 351:2080-2086.
 65. Miller C, Saada A, Shaul N, Shabtai N, Ben-Shalom E, Shaag A, et al. Defective mitochondrial translation caused by a ribosomal protein (MRPS16) mutation. *Ann Neurol* 2004; 56:734-738.
 66. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense mutation y pseudouridine synthase (PSU1) causes mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA). *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1303-1308.
 67. Vreken P, Valianpour F, Nijtmans LG, Grivell LA, Plecko B, Wanders RJ, et al. Defective remodelling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279:378-382.
 68. Fichera M, Lo Giudice M, Falco M, Sturnio M, Amata S, Calabrese O, et al. Evidence of kinesin heavy chain (KIF5A) involvement in pure hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2004; 63:1108-1110.
 69. Delettre C, Lenaers G, Griffoin JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenguer P, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mito-

- chondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 2000; 26:207-210.
70. Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadal EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36:449-451.
 71. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernández P, et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998; 93:973-983.
 72. Allikmets R, Raskind WH, Hutchinson A, Schueck ND, Dean M, Koeller DM. Mutation of a putative mitochondrial iron transporter gene (ABC7) in X-linked sideroblastic anemia and ataxia (XLSA/A). *Hum Mol Genet* 1999; 8:743-749.
 73. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia. Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271:1423-1427.
 74. Roesch K, Curran S, Tranebjaerg L, Koehler CM. Human deafness dystonia syndrome is caused by a defect in assembly of the DDP1/TIMM8a-TIMM13 complex. *Hum Mol Genet* 2002; 11:477-486.
 75. Servidei S, Spinazola A, Crociani P, Ricci E, Silvestri G, Keller K, Simone P, Di Mauro S. Replacement therapy is effective in familial mitochondrial encephalomyopathy with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurol* 1996; 46: A420.
 76. Botier F, Degoul F, IDesguerre I, Charpentier C, François D, Ponsot G, Diry M, Rustin P, Marsac C. A case of mitochondrial encephalomyopathy associated with a muscle coenzyme Q₁₀ deficiency. *J Neurol Sciences*. 1998, 156: 41-46.
 77. Ogasahara S, Yorifuji S, Nishikawa Y, Takahashi M, Nada K, Hazama T, Nakamura Y, Hashimoto S, Kono N, Tarui S. Improvement of abnormal pyruvate metabolism and cardiac conduction defect with coenzyme Q₁₀ in Kearns Sayre syndrome. *Neurol*. 1985. 35; 372-377.
 78. Bresolini N, C Doriguzzi, Ponzeto C, et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double blind trial. *J Neurol Sci* 1990; 100: 70-78.
 79. Mathews PM, Ford B, Daurand RJ, et al. Coenzyme Q with multiple vitamins is generally ineffective in treatment of mitochondrial disease. *Neurol* 1993; 43: 884-880.

80. Artuch R, Vilaseca MA, Pineda M. Biochemical monitoring of the treatment in pediatric patients diagnosed of a mitochondrial disease. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 837-45.
81. Rustin, P. Chistopho, J. von Kleist-Retzow, K. Chantrel-Goussard, D. Sidi, A. Munnich, A. Rotig. Effect of Idebenone on Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia: a preliminary study. *Lancet*. 199; 344; 477-479.
82. Artuch, Aracil, Mas, Colomé, Rissech, et al. Friedreich's Ataxia: Idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics* 2002; 33:190-193.
83. Yuetsu Ihara, Reiko Namba, Shigetoshi kuroda, takeshi sato, teruo Shirabe. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and successful therapy with coenzyme Q 10 and Ibedenone. *J Neurol Sciences*. 1989, 90: 263-271.
84. Tanaka J, Nagai T, Arai H, Inui H, Yamanouchi Y, Goto Y, Nonaka Y, Okada S. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and Vitamins B1 and B2. *Brain & Development*. 1997;19: 262-267.
85. Eiji Nakawa, Shin-ichi Osari, Hideo yamanouchi, Hiroshi matsuda, Yu-ichi goto, Ikuya Nonaka. Long term therapy with cytochrome c, flavin mononucleotide and thiamine diphosphate for a patient with Kearns Sayre syndrome. *Brain & Development*. 1996;18: 68-70.
86. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Oct 9; 1588(1):79-84.
87. Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve*. 1997 Dec; 20 (12):1502-9.
88. Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK, Hanefeld FA. Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr Neurol*. 2003 Jan; 28 (1):53-8.
89. MA Tarnopolsky. Attenuation of free radical production and paracrystalline inclusions by creatine supplementation in a patient with a novel cytochrome b mutation. *Muscle Nerve*. 2004 Apr;29(4):537-47.
90. Salviati L, Hernández-Rosa E, Walker WF, Sacconi S, DiMauro S, Schon EA, Davidson MM. Copper supple-

- mentation restores cytochrome c oxidase activity in cultured cells from patients with SCO2 mutations. *Biochem J.* 2002 Apr 15;363(Pt 2):321-7.
91. DiMauro S, Mancuso M, Naini A. Mitochondrial encephalomyopathies. Therapeutic approach. *Ann N.Y. Sci* 2004; 1011:232-245.
 92. PW Stacpoole, RG Thomas, EM Harman. Dichloroacetate in the treatment of lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 58-63.
 93. Barshop BA, Naviaux RK, McGowan KA, Levine F, Nyhan WL, Loupis-Geller A, Haas RH. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate. *Mol Genet Metab.* 2004 Sep-Oct; 83(1-2):138-49.
 94. M. Pineda, MA Vilaseca, E. Cardo. Management of Paediatric Metabolic Emergencies in ITU. *Care Critically Ill* 1998; 14, 8: 271-274.
 95. Allen RJ, DiMauro S, Coulter DL, Papadimitriou A, Rothenberg SP. Kearns-Sayre syndrome with reduced plasma and cerebrospinal fluid folate. *Ann Neurol.* 1983 Jun; 13 (6):679-82.
 96. Pineda M, Ormazabal A, López-Gallardo E, Nascimento A, Solano A, Herrero M D, Vilaseca M A, Briones P, Ibáñez L, Montoya J, Artuch R. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. 20005 in press
 97. Bindoff LA. Treatment of mitochondrial disorders: practical and theoretical issues. *Europ. J Pediatric Neurol.* 1999; 3: 201-208.
 98. Cohen J, Scott R, Schimmel R, et al. Birth of an infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 1997; 350: 186-187.
 99. Carroll P V, Umplemby A M, Albany E, Jackson N C, Morgan-Hughes J A, Sonsken P H, Russel-Jones D L. Growth hormone therapy may benefit protein metabolism in mitochondrial encephalomyopathy. *Clin Endocrin* 1997, 47; 113-117.
 100. Wijburg F A, Barth P G, Bindoff L A et al. Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: results of treatment with a ketogenic diet. *Neuropediatrics.* 1992, 23; 147-152.
 101. Taivassalo T, Matthews P M, De Stefano N, Sripathi N, Genge A, Karpati G, Arnold DL. Combined aerobic training and dicloroacetate improve exercise capacity and indices of aerobic metabolism in muscle cytochrome c oxidase deficiency. *Neurol.* 1996, 47; 529-534.

102. Mahoney DJ, Parise G, Tarnopolsky MA. Nutritional and exercise-based therapies in the treatment of mitochondrial disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 Nov; 5(6): 619-29.
103. H M Barragan-Campos, C F Barrera-Ramírez, P Iturralde Torres, H Llarraza-Lomedi, MC Ávila-Casado, B. Estanol, J. Dorantes, J. Oseguera. Kearns-sayre syndromes an absolute indication for prophylactic implantation of definitive pacemaker?. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1999, 69; 559-565.
104. Buemi M, Allegra A, Rotig A, Gubler M C, Alosi C, Corica F, Pettinato G, Frisina N, Niaudet P. Renal failure from mitochondrial cytopathies. *Nephron* 1997; 76: 249-253.
105. Martín-Hernández E, García-Silva MT, Vara J, Campos Y, Cabello A, Muley R, Del Hoyo P, Martín MA, Arenas J. Renal pathology in children with mitochondrial diseases. *Pediatr Nephrol*. 2005 Sep;20(9):1299-305. Epub 2005 Jun 24.
106. Artuch R, Pavía C, Playán A, Vilaseca MA, Colomer J, Valls C, Rissech M, González MA, Pou A, Briones P, Montoya J, Pineda M. Multiple endocrine involvement in two pediatric patients with Kearns-Sayre syndrome. *Horm Res* 1998; 50:99-104.
107. Sokal E M, Sokol R, Comier V, Lacaille F, McKierman P, Van Spronsen F J, Bernard O, Saudubray J M. Liver transplantation in mitochondrial respiratory chain disorders. *Eur J Pediatr*. 1999; 158: S81-S84.
108. Sue C M, Lipsert L J, Crimmins D S, Tsang C S, DipAud, Boyages S C, Presgrave C M, Gibson W P R, Bryne E, Morris J G L. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *An Neurol* 1998,43, 3; 350-359.
109. Coelho-Miranda I, Playan A, Vilaseca M A, Artuch R, Conill J, Briones P, Coll-Canti J, Solano A, Montoya J, Pineda M. MELAS en edad Pediátrica con la mutación puntual del tRNA(LEU) gen (A3243) Mitocondrial. *Rev Neurol*; 2000. 31(9):804-811.
110. Birch-Machin M A. Mitochondria and skin disease. *Clin Exp Dermatol*; 2000; 25: 141-146.
111. Bodemer C, Rotig A, Rustin P, Cormier V, Niaudet P, Saudubray J M, Rabier D, Munich A, Prost Y. Hair and skin disorders as signs of mitochondrial disease. *Pediatrics* 1999; 103: 428-433.
112. Träff J, Holme E, Nilson B Y. Ekbom's syndrome of pharyngoclonus cerebellar ataxia and cervical lipoma associated with the tRNA Lys A8344G mutation in mitochondrial DNA. *Acta Neurol Scand*. 1995; 92: 394-397.

113. Pineda M, Solano A, Artuch R, Andreu AL, Playan A, Vilaseca MA, Colomer J, Briones P, Casademont J, Montoya J. Peripheral neuropathy with ataxia in childhood as a result of the G8363A mutation in mitochondrial DNA. *Pediatr Res.* 2004 Jul;56(1):55-9.
114. Rosae O P, Morrison S, MacLeod P. Anaesthetic management of labour and delivery in the parturient with mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 4: 403-407.
115. Finisterer J, Strand U, Bittner R, Sporn P. Increased sensitivity to rocuronium and atracurium in mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth* 1998; 45:8: 781-784.
116. Edmonds JL Jr. Surgical and anesthetic management of patients with mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion.* 2004 Sep;4(5-6):543-8.

Agradecimientos:

Financiado por el proyecto FIS 06/1030.

Dra. Yolanda Campos está financiada por el Programa de Estabilización de Investigadores del ISCIII y de la Comunidad Autónoma de Madrid.

VADEMECUM

Errores Congénitos del Metabolismo



Galactosemia

Tirosinemia hereditaria Tipo I

Dislipemias primarias

Glucogenosis

Distonías de origen metabólico

Homocistinuria

Enfermedades mitocondriales