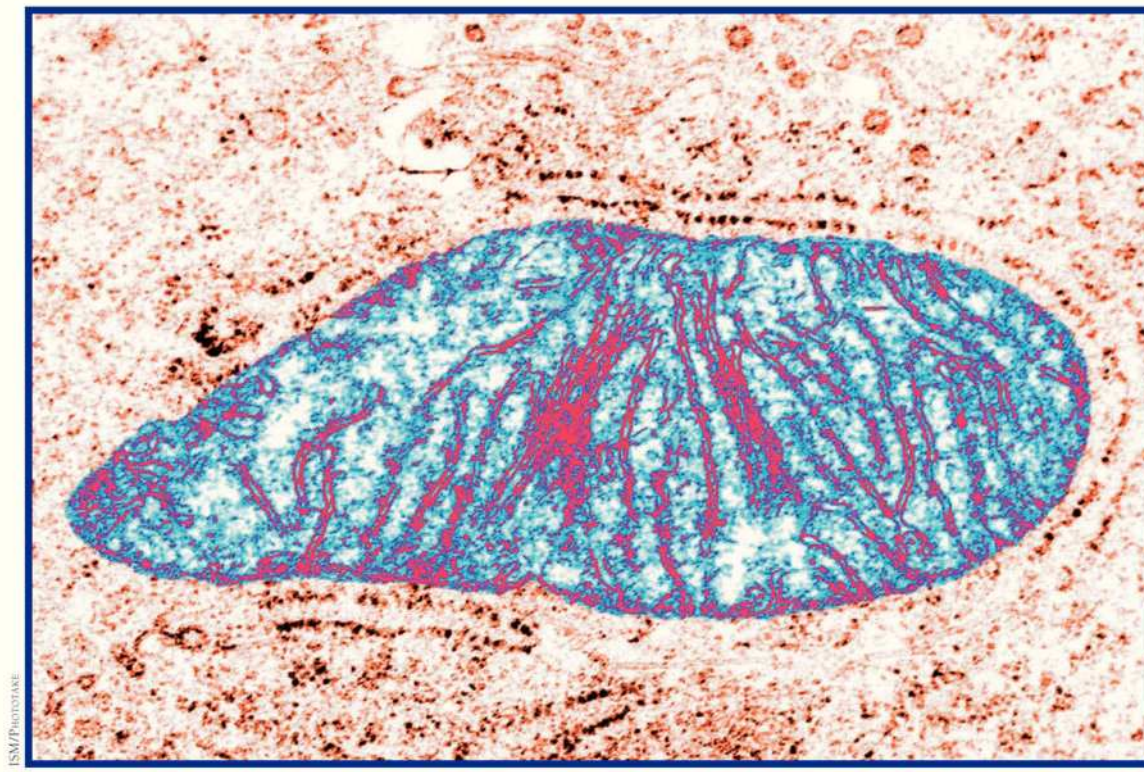


ISM/PHOTOTAKE

Enfermedades mitocondriales:
problemas en la planta de producción de energía

Gail Reiner, DNP, MS, MA, FNP-c, y Jan Panyard-Davis, RN

MARÍA C. Y SU HERMANA GEMELA nacieron mediante cesárea a las 37 semanas de gestación. Dado que solamente tuvieron que pasar unos pocos días en la unidad neonatal, nadie habría supuesto en aquel momento las dificultades a las que se tendría que enfrentar más adelante María C.

Nuestra actividad asistencial tiene lugar en el Mitochondrial and Metabolic Disease Center, en la University of California-San Diego (UCSD). Un pediatra remitió a María C., entonces con 3,5 años de edad, a nuestro centro después de reconocer los múltiples signos y síntomas que acompañaban al cuadro clínico de autismo que presentaba María C, entre ellos los siguientes: hipotonía muscular, fatiga, intolerancia al ejercicio, defectos visuales y auditivos, enfermedad celíaca y convulsiones. En nuestro centro, un médico especializado en metabolismo realizó una biopsia muscular en la que se demostró la deficiencia del complejo I, una de las enfermedades mitocondriales más frecuentes. La mayor parte de los especialistas están familiarizados con los trastornos del espectro del autismo, pero son pocos los que saben que al menos el 8% de estos pacientes padece también una enfermedad mitocondrial[1].

Los pacientes con enfermedades mitocondriales pueden manifestar una amplia gama de signos y síntomas que se deben con mayor frecuencia a problemas en la cadena respiratoria mitocondrial que participa en el procesamiento de los nutrientes para generar energía que pueda ser utilizada por las células. Este grupo de enfermedades relacionadas con la fosforilación oxidativa incluye trastornos multisistémicos con combinaciones variables de alteraciones en el músculo esquelético, en el sistema nervioso central o en ambos. Muchos de estos pacientes presentan cuadros de discapacidad grave[2].

Son muy pocos los médicos que están familiarizados con las enfermedades mitocondriales, aunque hay cada vez más pruebas que demuestran que dichas enfermedades están entre los trastornos metabólicos genéticos más frecuentes[2]. Es difícil la estimación de la incidencia de las enfermedades mitocondriales debido a que su diagnóstico se realiza a menudo de manera retardada, pero se ha considerado que la incidencia de las enfermedades mitocondriales genéticas es de un caso por cada 2.000 personas[3]. En un estudio reciente efectuado sobre la sangre del cordón umbilical de 3.148 recién nacidos vivos se observó la presencia de una de las 10 mutaciones más frecuentes en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial (ADNmit) en uno de cada 200 pacientes[4].

En este artículo se presenta una panorámica general de las enfermedades mitocondriales, de las pruebas necesarias para establecer el diagnóstico y del tratamiento de estos trastornos.

Fisiopatología de las enfermedades mitocondriales

Una pequeña cantidad del ADN localizado en el interior de la mitocondria, el ADNmit, actúa en concierto con la abundante cantidad de ADN que se localiza en los cromosomas del núcleo[5]. Las enfermedades mitocondriales pueden ser debidas a alteraciones en el ADNmit, que se hereda a partir de la madre. Entre estas alteraciones del ADNmit están las mutaciones puntuales, las deleciones, las duplicaciones, los reordenamientos y el agotamiento del ADNmit. Las mutaciones en el ADN nuclear (ADNn) mendeliano, que aparecen a menudo de manera espontánea o que son heredadas a partir de la madre o del padre, también pueden dar lugar a enfermedades mitocondriales[6]. (Véase el cuadro anexo *Los genes no siempre se expresan*.)

Los genes no siempre se expresan

Es interesante el hecho de que una alteración en el ADNmit no implica necesariamente que la enfermedad vaya a dar lugar a la aparición de signos y síntomas clínicos. Cuando un familiar se somete a una evaluación genética, es posible identificar otros familiares asintomáticos que presentan anomalías genéticas. Cuando la enfermedad no se manifiesta clínicamente, ello se explica a menudo por el fenómeno de *heteroplasmia*, es decir, por la existencia de un porcentaje bajo de ADN mutante combinado con ADN normal (el denominado *tipo natural*). Los porcentajes elevados de ADN mutante se correlacionan con la aparición de manifestaciones clínicas y también con la gravedad de la enfermedad.

Las mitocondrias están controladas por el ADNn y por el ADNmit. Durante la niñez, la mayor parte de las enfermedades mitocondriales se deben a mutaciones en el ADNn. En la edad adulta, la mayoría de los trastornos mitocondriales están relacionados con mutaciones en el ADNmit[7].

La gravedad de las manifestaciones clínicas varía en función del porcentaje de mitocondrias alteradas y del sistema o los sistemas corporales afectados[8]. De hecho, dos hermanos con el mismo defecto mitocondrial pueden presentar signos y síntomas muy distintos. Algunas enfermedades mitocondriales no causan signos o síntomas importantes hasta el segundo o el tercer decenios de la vida, o incluso hasta épocas posteriores. Sin embargo, muchas de estas enfermedades causan signos y síntomas en el momento del nacimiento, con fallecimiento del lactante durante el primer año de vida. Generalmente, cuanto más tempranas son las manifestaciones clínicas, más grave es la enfermedad[8].

Los pacientes con afectación multisistémica, que es el aspecto clave de las enfermedades mitocondriales, pueden presentar cualquier combinación de los problemas siguientes:

- Trastornos del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico o ambos.
- Hipotonía.
- Problemas oftalmológicos.
- Sordera neurosensitiva.
- Signos y síntomas gastrointestinales.
- Trastornos cardíacos, renales, endocrinos o hepáticos.
- Estatura baja[2].

Las mejor conocidas son las enfermedades mitocondriales debidas a la deficiencia de alguno de los complejos que actúan como cinco estaciones en una factoría de producción de energía.

- ***Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de tipo accidente cerebrovascular (MELAS, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes)***. Los pacientes con MELAS sufren episodios similares a accidentes cerebrovasculares que les causan hemiparesia, hemianopsia y ceguera cortical. También presentan habitualmente convulsiones (focales o generalizadas), cefaleas con características de migraña, vómitos, estatura baja, sordera y debilidad muscular. Este diagnóstico se asocia a la deficiencia del complejo I[2].
- ***Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, Leber hereditary optic neuropathy)***. Este trastorno, que se hereda a partir de la madre, suele dar lugar a una pérdida súbita, intensa y permanente de la visión central en hombres jóvenes, primero en uno de los dos ojos y después –al cabo de varias semanas– también en el otro. Esta mutación es transmitida a menudo por mujeres que presentaron ceguera en los últimos años de la adolescencia o en los primeros años de su tercer decenio de vida pero que no sabían que eran portadoras de este rasgo genético. En Estados Unidos hay aproximadamente 4.000 personas afectadas por LHON[2,9].
- ***Síndrome de Leigh (encefalomielopatía necrosante subaguda)***. Esta enfermedad mitocondrial pediátrica de carácter devastador, que es uno de los trastornos mitocondriales pediátricos más frecuentes, se inicia generalmente entre los 3 meses y los 2 años de edad. Son características de este síndrome las siguientes: retraso del desarrollo, ataxia, oftalmoplejía externa, convulsiones, acidosis láctica, vómitos, distonía, debilidad y regresión psicomotora. A pesar de que se considera generalmente que el pronóstico de los pacientes con este trastorno neurometabólico

progresivo es malo, en nuestro grupo hemos atendido a pacientes en los últimos años de su adolescencia o los primeros años de su tercer decenio de la vida que han tenido una calidad de vida relativamente buena con una función intelectual normal[10].

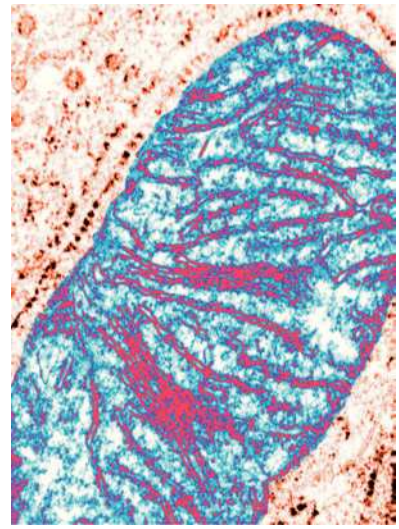
- **La *enfermedad de Alpers*** es otro trastorno neuroevolutivo progresivo que se debe al agotamiento del ADNmit. Se caracteriza por tres signos y síntomas clínicos coexistentes: regresión psicomotora (demencia), convulsiones y hepatopatía. Los niños afectados heredan el gen mutado *(POLG)* a partir de ambos progenitores, que característicamente son portadores clínicamente asintomáticos que desconocen el riesgo al que se enfrentan sus hijos[11,12].

Establecimiento del diagnóstico

Los pacientes pueden presentar varios signos y síntomas aparentemente no relacionados entre sí y que pueden ser desestimados inicialmente y considerados como problemas en relación con la edad de los pacientes o bien como diagnósticos primarios. Entre ellos, los siguientes: torpeza motora, migraña, convulsiones, accidente cerebrovascular y diabetes. La disfunción de tres o más órganos o sistemas sin que exista un diagnóstico unificador obliga a descartar siempre una enfermedad mitocondrial[13].

El médico que nos remitió a María C. estaba especialmente preocupado por la posibilidad de que presentara una enfermedad mitocondrial cuando detectó la presencia de incrementos de la alanina y la glicina en los aminoácidos plasmáticos. Los problemas multisistémicos de María C. hicieron que fuera candidata para el diagnóstico de alguna enfermedad mitocondrial que, en última instancia, explicara sus convulsiones, la hipotonía y otras manifestaciones clínicas; finalmente, se estableció un diagnóstico de deficiencia de un complejo de la cadena de transporte electrónico.

Los padres son generalmente los primeros que se dan cuenta del retraso del desarrollo de su hijo o de que los hitos del desarrollo que había alcanzado previamente desaparecen tras cualquier enfermedad infantil banal. Muchos padres mantienen diarios detallados del crecimiento y desarrollo de sus hijos y de las enfermedades que presentan, y esta información puede ser de gran utilidad para establecer el diagnóstico y planificar el tratamiento del niño. Se debe



La disfunción de tres o más órganos o sistemas sin que se haya establecido un diagnóstico unificador obliga a descartar la posibilidad de que el paciente padezca una enfermedad mitocondrial.

considerar que un niño muestra un riesgo elevado de padecer una enfermedad mitocondrial cuando presenta cualquiera de los problemas siguientes:

- Convulsiones antes de los 2 años de edad.
- Retraso grave del desarrollo de causa desconocida.
- Facilidad para la fatiga o intolerancia al ejercicio.
- Signos o síntomas metabólicos como hipoglucemia o falta de medro.
- Antecedentes familiares de enfermedad mitocondrial[13].
- Debilidad central y periférica combinada.
- Miocardiopatía de causa desconocida[14].
- Hallazgos poco habituales en la resonancia magnética (RM), tal como lesiones de tipo accidente cerebrovascular, con independencia de las áreas vasculares afectadas; retraso de la mielinización, o alteraciones en las estructuras grises profundas[15].
- Episodios recurrentes o cíclicos de vómitos[16].
- Problemas con la alimentación, tal como disminución del apetito o dificultades digestivas.
- Intolerancia al ayuno; el ayuno puede desencadenar vómitos, fatiga o cefalea, así como accidente cerebrovascular o muerte súbita.
- Hepatopatía o nefropatía.
- Estatura baja[17].

Necesidad de evaluar los complejos

No existen biomarcadores respecto a la enfermedad mitocondrial. En cuanto a su diagnóstico, tienen una importancia enorme la historia clínica detallada del paciente, sus antecedentes familiares y el examen físico, en combinación con los parámetros objetivos. El diagnóstico de enfermedad mitocondrial se establece en ocasiones con el transcurso del tiempo. Es posible consultar a un especialista en enfermedades metabólicas para que ofrezca una guía básica y limite el número de procedimientos de carácter invasivo a realizar. Son necesarias la conciliación medicamentosa y la consideración de todos los medicamentos que pueda estar tomando el paciente (incluyendo los productos que no requieren receta y los suplementos nutricionales y de herbolario), así como de la dieta, a la hora de revisar los resultados obtenidos en las distintas pruebas. El sitio web Biochemical Genetics (http://www.biochemgen.ucsd.edu) de la UCSD contiene enlaces a los laboratorios de todo el mundo en los que se llevan a cabo las pruebas especializadas necesarias para establecer el diagnóstico de enfermedad mitocondrial. Un laboratorio de investigación puede efectuar algunos de estos análisis sin coste económico para el paciente.

El estudio inicial de las enfermedades mitocondriales incluye la determinación de los aminoácidos plasmáticos (para descartar la elevación de la alanina), el análisis de la acil carnitina plasmática (para descartar las concentraciones bajas de carnitina libre y el incremento del cociente acil carnitina/carnitina libre, sugestivo de una elevación de los ácidos grasos desestructurados), la determinación de la concentración plasmática de lactato y de piruvato sin uso de un torniquete, y la determinación de los ácidos orgánicos en la orina[6]. Otras pruebas analíticas que se llevan a cabo generalmente en el estudio inicial son el hemograma completo y la fórmula diferencial; el perfil bioquímico; la concentración plasmática de amoníaco (debido a que las mitocondrias están implicadas en los procesos hepáticos de desintoxicación); las concentraciones

de creatincinasa, elevadas a menudo en las situaciones de lesión muscular, y los anticuerpos antinucleares que permiten detectar los procesos autoinmunitarios[8].

Uno de los signos de la disfunción de las mitocondrias puede ser el incremento de las concentraciones sanguíneas de lactato o, de manera más significativa, el aumento del lactato en el líquido cefalorraquídeo (LCR)[18]. Muchos pacientes con defectos mitocondriales muestran alteraciones en la función de la cadena de transporte electrónico que interfieren con la oxidación del piruvato y que dan lugar a un incremento de las concentraciones de piruvato y de lactato[19]. La prueba se debe repetir en los casos de elevación falsa de la concentración plasmática de lactato a consecuencia de un método inadecuado de obtención o manejo de la muestra. Algunos pacientes con enfermedad mitocondrial presentan concentraciones plasmáticas normales de lactato.

Pruebas diagnósticas adicionales

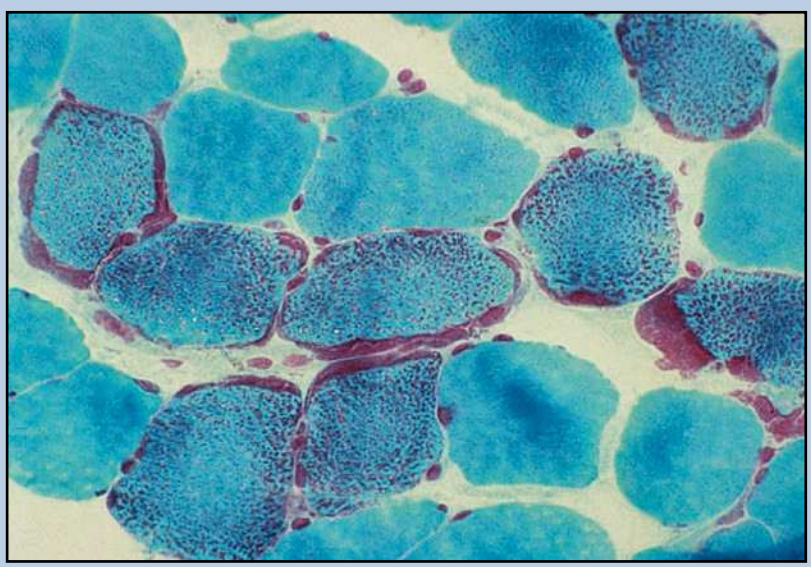
- La **prueba de esfuerzo** incluye la valoración de la resistencia física y del consumo de oxígeno mientras el paciente camina o monta en bicicleta, y permite obtener una gráfica metabólica en la que quedan reflejadas diversas variables específicas. También incluye la prueba de ejercicio con el antebrazo para evaluar las glucogenosis[20].
- Las **biopsias de la piel**, a partir de las cuales se obtienen fibroblastos para cultivo y para la evaluación bioquímica de algunas enfermedades como la MELAS, se pueden realizar con anestesia local. Son bastante bien toleradas por la mayor parte de los niños y los adultos, y se pueden efectuar en la consulta.
- La **punción lumbar** es útil para el diagnóstico de enfermedades mitocondriales específicas en pacientes con signos y síntomas neurológicos. Se analiza el LCR respecto a las concentraciones de lactato, piruvato, proteínas y aminoácidos, y también respecto a la presencia de células y de neurotransmisores como 5-metiltetrahidrofolato y neopterina[13,18].
- La **biopsia muscular** tiene una utilidad enorme debido a que el músculo esquelético presenta gran cantidad de mitocondrias; esta biopsia se lleva a cabo mediante aguja o a cielo abierto. Las pruebas que se realizan con mayor frecuencia sobre el tejido muscular son el estudio histológico convencional, la microscopia electrónica, la inmunohistoquímica y el análisis de la cadena de transporte electrónico. La histología con aplicación de diversas tinciones permite evaluar las fibras musculares y valorar la posible presencia de alteraciones en las mitocondrias del músculo, tal como la presencia de fibras rojas y rasgadas. (Véase el cuadro anexo *Visualización de las fibras rojas y rasgadas*.)

También es posible utilizar el tejido muscular para estudiar las mutaciones puntuales mitocondriales e incluso es posible la secuenciación del ADN, pero siempre hay que tener en cuenta el coste económico de estos estudios; algunas pruebas deben ser aprobadas previamente por la compañía de seguro sanitario o bien es necesaria previamente la conformidad de pago por parte del paciente. La biopsia muscular es a menudo una prueba que está fuertemente indicada debido no solamente a que el músculo esquelético contiene grandes cantidades de mitocondrias sino a que en ocasiones este tipo de biopsia permite el descubrimiento de alguna otra enfermedad. Por otra parte, las biopsias musculares son en ocasiones normales en los pacientes con enfermedades mitocondriales, lo que significa que se precisan pruebas adicionales.

- La **evaluación genética** de la sangre o la saliva puede ser específica cuando el paciente tiene antecedentes familiares conocidos de enfermedades como la MELAS. Cuando no se detecta fácilmente una mutación puntual pero hay una sospecha clínica elevada y los tratamientos dependen del diagnóstico, se precisan pruebas más detalladas, como la secuenciación del genoma mitocondrial, con objeto de confirmar la presencia de una enfermedad mitocondrial[2].
- Los **estudios de imagen**, como la tomografía computarizada (TC) o la RM cerebrales, pueden tener utilidad en algunos pacientes. Por ejemplo, la TC o la RM pueden revelar alteraciones en los pacientes con signos y síntomas

Visualización de las fibras rojas y rasgadas

Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por la acumulación de mitocondrias, que se pueden visualizar mediante la tinción tricrómica convencional; la acumulación de mitocondrias se debe a una proliferación compensadora de mitocondrias tanto normales como alteradas. Dado que las mitocondrias aparecen como áreas rojas brillantes, en contraste con el color azul de las fibras musculares, las fibras musculares que poseen acumulaciones de mitocondrias se denominan *fibras rojas y rasgadas*. La biopsia del músculo esquelético que aparece en la imagen muestras fibras musculares rojas y rasgadas mezcladas con fibras musculares relativamente normales (con la tinción del tricrómico de Gomori). Estas fibras rojas y rasgadas presentan acumulaciones de mitocondrias bajo la membrana sarcoplásmica y entre las miofibrillas[2].



Reproducido con permiso de: Gold DH, Weingeist TA. Color Atlas of the Eye in Systemic Disease. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Copyright © 2001 Lippincott Williams & Wilkins.

de episodios de tipo accidente cerebrovascular. En los pacientes con enfermedades mitocondriales son frecuentes las alteraciones globales e inespecíficas, o los cambios estructurales en el encéfalo, tales como la atrofia y las alteraciones o el retraso de la mielinización[15].

- **La espectroscopia con resonancia magnética** permite evaluar de forma no invasiva el lactato y otros metabolitos. El lactato cerebral puede estar elevado incluso en situaciones en las que no lo está el plasmático. En la mayor parte de los centros de imagen es posible realizar la espectroscopia, que se lleva a cabo al mismo tiempo que otros estudios de imagen y que añade muy poco tiempo a dichos estudios.
- Se pueden efectuar **otros estudios diagnósticos** siempre que estén indicados. Por ejemplo, la electroencefalografía, las respuestas evocadas auditivas de tronco encefálico y las respuestas visuales evocadas.

Consideraciones relativas a la anestesia

Hay muchos procedimientos diagnósticos que requieren sedación. En el caso de los niños es mejor la participación de un anestesista pediátrico que tenga experiencia en estos frágiles pacientes. Los pacientes con enfermedades mitocondriales muestran un aumento en el riesgo de complicaciones por la anestesia general, especialmente con los anestésicos inhalados, incluyendo la hipoxemia[21]. El periodo de sedación debe ser lo más breve posible y la anestesia tiene que tener también la menor profundidad posible.

Algunos pacientes deben ser hospitalizados la noche anterior a la realización de los procedimientos, para su hidratación mediante sueroterapia intravenosa (i.v.) mientras están en situación de no tomar nada por vía oral; la hidratación con solución de lactato sódico compuesta, que puede ser tóxica para las mitocondrias, está contraindicada en estos pacientes[18].

Opciones terapéuticas

Aunque las enfermedades mitocondriales no tienen curación, las intervenciones terapéuticas de carácter neuroprotector y paliativo pueden minimizar los signos y los síntomas, mejorar la calidad de vida y prevenir la aparición de complicaciones asociadas a la progresión de la enfermedad. Idealmente, el tratamiento debe ser guiado por un especialista en enfermedades metabólicas que también controle la respuesta del paciente. La prevención de las infecciones mediante las vacunas y la higiene adecuada tiene una importancia extrema. También es importante el control de la visión, la audición y el funcionamiento de los órganos vitales como el corazón, el cerebro y los riñones. Puede ser necesaria la participación de un logopeda, un terapeuta ocupacional y un fisioterapeuta con objeto de mantener la capacidad funcional del paciente en un nivel óptimo.

La eficacia de muchos tratamientos, tal como el uso de la coenzima Q10 (CoQ10) o de las vitaminas del grupo B, tiene un respaldo limitado en lo que se refiere a los estudios de investigación, pero hay datos que apoyan el uso de arginina como medida de protección en los pacientes con MELAS[22,23].

La financiación para el estudio de los tratamientos frente a la enfermedad mitocondrial es extremadamente limitada. Dado que las enfermedades mitocondriales son infrecuentes y de carácter heterogéneo, los clínicos se fundamentan en niveles de evidencia bajos para diseñar sus tratamientos. Típicamente, las familias asumen el coste económico de estos tratamientos.

Los suplementos prescritos a menudo son los siguientes:

- CoQ10 (ubiquinol).
- Complejos multivitamínicos.
- Vitamina B «B50».
- Carnitina.
- Arginina (en los pacientes con MELAS).

Algunos especialistas añaden lo siguiente, en ocasiones en forma de tratamiento «circunstancial» (es decir, un tratamiento que solamente se utiliza durante una infección aguda):

- Vitamina C.
- Cinc picolinato.
- Biotina.
- Ácido lipólico.
- Vitamina E.

Muchos pacientes con enfermedades mitocondriales presentan reservas energéticas bajas. En colaboración con el fisioterapeuta se puede prescribir la realización de ejercicios para incrementar la fuerza, el equilibrio, la flexibilidad y el ajuste cardiorrespiratorio, con el objetivo de optimizar la capacidad de resistencia física, la fuerza y la flexibilidad del paciente[24].

Hay un medicamento nuevo aún en fase experimental denominado EPI-743, una quinona de tercera generación que ha dado lugar a resultados espectacularmente buenos en pacientes con LHON. En uno de los estudios realizados al respecto, dos de los cinco pacientes tratados recuperaron de manera completa la agudeza visual y otros dos experimentaron una interrupción de la progresión de la enfermedad con reversión de la pérdida de la visión[25]. Utilizado también en pacientes que presentan enfermedades de la cadena respiratoria al cabo de 90 días de asistencia en la fase terminal, según el criterio de los médicos, este medicamento también ha sido eficaz para modificar la progresión de la enfermedad en más del 90% de la población inicial de 14 pacientes que participaron en un estudio, en función de lo observado en los estudios de imagen cerebrales, los indicadores clínicos y los parámetros de la calidad de vida, al tiempo que no se ha acompañado de ningún tipo de efecto adverso[26,27].

Los medicamentos como las estatinas, el valproato y los fármacos antirretrovirales pueden causar alteraciones directas en las mitocondrias y precipitar una miopatía, un cuadro de mialgias y otros síntomas mitocondriales, problemas que pueden persistir durante meses a pesar de la interrupción del medicamento[28].

Educación del paciente

Hay varios factores ambientales que deben ser controlados en función de las necesidades del paciente que padece una enfermedad mitocondrial. Por ejemplo, muchos de estos pacientes presentan intolerancia al calor, de manera que en estos casos puede ser de utilidad el mantenimiento de una temperatura ambiental fresca.

Dado que las infecciones pueden tener un carácter devastador para muchos pacientes con enfermedades mitocondriales, también es clave la prevención de las infecciones. Es importante revisar la forma en que los pacientes y sus familiares llevan a cabo la higiene de las manos.

Muchos de estos pacientes deben comer y beber cada 2-3 h con objeto de mantener un consumo calórico adecuado. En algunos de ellos puede estar indicada la nutrición enteral o parenteral.

Medidas de apoyo

Los padres de niños afectados y también los pacientes adultos tienen a menudo muchas preguntas respecto a la enfermedad mitocondrial y a las pruebas diagnósticas. Usted, como profesional de enfermería, debe estimular a estas familias a mantener actualizada una lista de preguntas con objeto de que puedan formularlas y conseguir las respuestas en el contexto de las visitas de seguimiento.

Tal como nos recuerdan los padres de estos niños especiales, cada día que pasan con sus hijos es un auténtico regalo. Es importante recalcar a los padres de un niño en el que se acaba de establecer un diagnóstico de enfermedad mitocondrial que tienen que disfrutar de su hijo y cuidarlo. Es importante ayudar a las familias a que consigan los servicios necesarios para que el paciente pueda alcanzar todo su potencial.

No tenemos que olvidar la vigilancia de la salud mental y física de los cuidadores. Estas enfermedades pueden hacer que las familias frágiles necesiten también un apoyo psicológico y social. Usted debe dirigirlas hacia los recursos locales y existentes en internet para conseguir apoyo e información adicionales. (Véase el cuadro anexo *Recursos en internet relativos a la enfermedad mitocondrial*.)

Recursos en internet relativos a la enfermedad mitocondrial

- United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF). http://www.umdf.org
- MitoAction. http://www.mitoaction. org
- Mitochondrial Medicine Society; pueden pertenecer a esta sociedad los profesionales de enfermería interesados en cualquiera de los aspectos de la medicina mitocondrial. http://www.mitosoc.org
- Revisiones genéticas del National Institutes of Health, tal como GeneReviews: MELAS. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/
- *Mitochondrial Disease: A Practical Approach for Primary Care Physicians*, publicado en 2008 por la American Academy of Pediatrics; ofrece una guía práctica para la asistencia primaria de los pacientes con trastornos mitocondriales[13]. http://pediatrics.aappublications.org/content/120/6/1326.full.pdf+html

En la actualidad se está desarrollando un nuevo registro y un nuevo banco de muestras, el North American Mitochondrial Disease Consortium (NAMDC), en el que figuran los pacientes adecuados con objeto de que puedan donar –mediante «centros de excelencia» regionales– muestras de orina, sangre, saliva, piel y músculo a un banco de muestras localizado en la Mayo Clinic, a través de la Rare Diseases Network. De esta forma se va a poder incrementar el número de muestras disponibles para los estudios de investigación, con objeto de conocer mejor los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades mitocondriales en la esperanza de que algún día podamos ser capaces de curarlas.

De vuelta a nuestro paciente

María C. sigue creciendo y disfruta jugando con su hermana, viendo películas, jugando con coches y asistiendo a sus actividades preescolares. Presenta autismo y retrasos en diversos aspectos del desarrollo, y no es fácil controlar sus convulsiones. Sin embargo, a pesar de estos problemas su familia está afrontando y resolviendo cada vez mejor las dificultades, con optimismo y coraje. Todos ellos nos siguen enseñando muchas cosas en nuestro objetivo de asistir a María C. y a su familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haas RH. Autism and mitochondrial disease. Dev Disabil Res Rev. 2010;16(2):144-153.

2. Genge A, Massie R. Mitochondrial myopathies: clinical features and diagnosis, 2012. http://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-clinical-features-and-diagnosis.

3. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. Ann Neurol. 2008;63(1):35-39.

4. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. Am J Hum Genet. 2008;83(2):254-260.

5. Genetics Home Reference. What is mitochondrial DNA? 2012. http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/basics/mtdna.

6. Finsterer J, Harbo HF, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of mitochondrial disorders. Eur J Neurol. 2009;16(12):1255-1264.

7. Genge A, Massie R. Mitochondrial structure, function, and genetics. UpToDate. 2012. http://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-structure-function-and-genetics.

8. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis, Haas RH, Parikh S, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol Genet Metab. 2008;94(1):16-37.

9. LHON: Leber's hereditary optic neuropathy. LHON 101. http://www.lhon.org/lhon/LHON_101.html.

10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NINDS Leigh's disease information page. 2011. http://www.ninds.nih.gov/disorders/leighsdisease/leighsdisease.htm.

11. Cohen B, Naviaux RK. The clinical diagnosis of POLG disease and other mitochondrial DNA depletion disorders. Methods. 2010;51(4):364-373.

12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NINDS Alpers' disease information page. 2011. http://www.ninds.nih.gov/disorders/alpersdisease/alpersdisease.htm.

13. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. Pediatrics. 2007;120(6):1326-1333.

14. Mohammed S, Bahitham W, Chan A, Chiu B, Bamforth F, Sergi C. Mitochondrial DNA related cardiomyopathies. Front Biosci (Elite Ed). 2012;4:1706-1716.

15. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. Mitochondrion. 2008;8(5-6):396-413.

16. Boles RG, Baldwin EE, Prezant TR. Combined cyclic vomiting and Kearns-Sayre syndromes. Pediatr Neurol. 2007;36(2):135-136.

17. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. Science. 1999;283(5407):1482-1488.

18. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. Curr Treat Options Neurol. 2009;11(6):414-430.

19. Palmieri L, Persico AM. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? Biochim Biophys Acta. 2010;1797(6-7):1130-1137.

20. Tarnopolsky M. Exercise testing in metabolic myopathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(1):173-186.

21. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(3):350-355.

22. Haas RH. The evidence basis for coenzyme Q therapy in oxidative phosphorylation disease. Mitochondrion. 2007;7(suppl):S136-S145.

23. Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade. Mol Genet Metab. 2010;99(3):246-255.

24. Genge A, Massie R. Mitochondrial myopathies: treatment. UpToDate. 2012. http://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-treatment.

25. Sadun AA, Chicanic F, Ross-Cisneros FN, et al. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. Arch Neurol. 2012;69(3):331-338.

26. Enns GM, Kinsman SL, Perlman SL, et al. Initial experience in the treatment of inherited mitochondrial disease with EPI-743. Mol Genet Metab. 2012;105(1):91-102.

27. Shrader WD, Amagata A, Barnes A, et al. α-Tocotrienol quinone modulates oxidative stress response and the biochemistry of aging. Bioorg Med Chem Lett. 2011;21(12):3693-3698.

28. Cusimano EM, Knight AR, Slusser JG, Clancy RL, Pierce JD. Mitochondria: the hemi of the cell. Adv Emerg Nurs J. 2009;31(1):54-62.

Gail Reiner es profesional de enfermería de nivel III y coordinadora de investigación en neurociencias, y Jan Panyard-Davis es coordinador de investigación clínica, ambos en el Mitochondrial and Metabolic Disease Center at the University of California-San Diego, en San Diego (California).

Los autores quieren dar las gracias a William Nyhan, MD, PhD, y a Richard H. Haas, MD, por su revisión del original.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés económicos relacionados con este artículo.