

A.J. Martínez
S. Lobo
M. Muñoz
M. Jáñez
M. Cortés
E. Cabrillo

Miopatía mitocondrial en el embarazo

309

Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Mitochondrial myopathy in pregnancy

Correspondencia:
Dr. A.J. Martínez Rodríguez.
Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: alfonsojmartinez@yahoo.es.

Fecha de recepción:
Aceptado para su publicación: 30/5/02

A.J. Martínez, S. Lobo, M. Muñoz, M. Jáñez, M. Cortés,
E. Cabrillo. *Miopatía mitocondrial en el embarazo.*

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo diverso de trastornos multisistémicos poco frecuentes caracterizados por la presencia de anomalías estructurales y/o funcionales de la cadena respiratoria mitocondrial. Aunque pueden estar afectados múltiples órganos, el músculo esquelético es el más frecuente. La intolerancia severa al ejercicio con mioglobinuria, debilidad proximal de extremidades, las mialgias difusas y la acidosis son algunas manifestaciones descritas en estos trastornos. Este caso pretende discutir el tratamiento clínico del embarazo y el parto complicados con miopatía mitocondrial y las opciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE

Miopatía mitocondrial. Embarazo. Mioglobinuria. Fosforilación oxidativa.

SUMMARY

Mitochondrial diseases are a diverse group of uncommon multisystem disorders characterized by the presence of functional and/or structural abnormalities of the mitochondrial respiratory chain. Although multiple organ systems can be affected, skeletal muscle is the most commonly involved. Some of the manifestations of these diseases that have been described are severe exercise intolerance with myoglobinuria, proximal limb weakness, diffuse myalgias and acidosis. This report discusses the management of pregnancy and labor complicated by mitochondrial myopathy and the therapeutic alternatives available.

KEY WORDS

Mitochondrial myopathy. Pregnancy. Myoglobinuria. Oxidative phosphorylation.

310 INTRODUCCIÓN

Las miopatías mitocondriales engloban un amplio grupo heterogéneo y poco frecuente de enfermedades que cursan con alteraciones clínicas y bioquímicas muy variadas y que están causadas por defectos en el metabolismo mitocondrial. La prevalencia de estas enfermedades se desconoce realmente¹.

En general, los síntomas más comunes afectan al músculo esquelético y consisten en debilidad muscular generalizada, intolerancia severa al ejercicio con mioglobulinuria y mialgias difusas. Las pacientes presentan desde el nacimiento un desarrollo psicomotor adecuado, e inician posteriormente en la infancia o adolescencia un trastorno neuromuscular progresivo^{1,2}.

Pero el defecto de la función mitocondrial no sólo se expresa en el músculo, sino en todos los tejidos que utilizan el ATP como sustrato energético; por ello, además del músculo están afectados aquellos órganos de mayor consumo energético: cerebro, corazón, hígado y riñón, entre otros (tabla 1).

Existen pocos casos publicados en la literatura médica de embarazos con miopatía mitocondrial, ninguno de ellos similar al nuestro. Presentamos el caso de una paciente que había sido diagnosticada de miopatía mitocondrial 3 meses antes de su embarazo y que nos fue remitida para control de su gestación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años que fue remitida a nuestras consultas de embarazo de alto riesgo, por el servicio de neurología para control de su embarazo por padecer miopatía mitocondrial.

Los antecedentes familiares carecían de interés (padres no consanguíneos, sanos, y hermanos sin enfermedades relacionadas con la paciente). Su historial médico incluía asma sin tratamiento regular e insuficiencia respiratoria restrictiva severa. Sufrió un traumatismo craneoencefálico en 1995 con conmoción cerebral. Asimismo, había presentado enterocolitis con malabsorción intestinal, esteatosis hepática, escoliosis dorsal izquierda y miocardiopatía hipertrófica no obstructiva, con hipertrofia septal asimétrica en tratamiento con dosis bajas de propranolol.

Entre los antecedentes obstétrico-ginecológicos constaba como nulípara, con menarquia a los 16 años y ciclo menstrual de 3/28.

Tabla 1 Manifestaciones clínicas más frecuentes de las enfermedades mitocondriales

Músculo	Debilidad, intolerancia al ejercicio físico, mialgias, oftalmoplejía, ptosis
SNC	Cefalea tipo migrañas, mioclonías, convulsiones, ataxia, retraso psicomotor, hemiparesia/hemianopsias, ceguera cortical, distonía
Ojo	Retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, cataratas
Corazón	Cardiomiopatía, bloqueo de la conducción, palpitaciones
Hígado	Esteatosis hepática
Sistema gastrointestinal	Dismotilidad intestinal, pseudoobstrucción intestinal
Sistema endocrino	Diabetes mellitus, talla corta, hipotiroidismo/hipoparatiroidismo
Riñón	Síndrome de Fanconi
ORL	Pérdida auditiva neurosensorial
SNP	Neuropatía periférica
Laboratorio	Acidosis láctica y pirúvica

Tomada de DiMauro, et al. *Metabolic myopathies*. En: Rowland LP, DiMauro, editores. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992; p. 479-525.

La paciente fue visitada por primera vez en la semana 10 + 4 de gestación. El estudio genético mitocondrial reveló una mutación de la base 3250 del ADN mitocondrial, con complejo I respiratorio mitocondrial indetectable, complejo III en el límite de la normalidad y déficit de un 25% del complejo IV mitocondrial. El peso de la paciente en la primera visita era de 39 kg, la talla de 165 cm y la presión arterial de 105/60 mmHg. Clínicamente presentaba debilidad muscular generalizada, sobre todo en las extremidades inferiores, cefaleas tipo migraña, disnea a esfuerzos leves-moderados y palpitaciones. Estaba siendo tratada, desde el diagnóstico de su miopatía, con coenzima Q10 (50 mg/8 h), riboflavina (100 mg/8 h), menadiona (10 mg/6 h), carnitina (1 g/8 h) y propranolol (10 mg/8 h). Debido a su situación clínica, no se suspendió el tratamiento, a pesar de la poca experiencia que se posee con algunos de estos fármacos en el embarazo. Además, se añadió ácido fólico, ferroterapia y vitamina E.

La paciente fue controlada cada 3 semanas hasta la semana 35 y después cada semana hasta el parto. Las ecografías realizadas durante el embarazo reve-

Tabla 2 Bases genéticas de las enfermedades mitocondriales

Lugar del defecto	Herencia	Clínica	Bioquímica
ADN nuclear	Mendeliana	Síndrome tejido-específico Síndrome multisistémico	Monoenzimopatía tejido-específica Monoenzimopatía multisistémica
ADN mitocondrial			
Mutaciones puntuales	Maternal	Encefalomiopatía MERRF MELAS NARP MCM Leber Sordera	Monoenzimopatía generalizada (genes estructurales ARNt)
Deleciones o duplicaciones	Esporádica	OEP, SKS	Multienzimopatía generalizada
Comunicación ADN nuclear/ADN mitocondrial			
Deleción múltiple ADNmt	Mendeliana (AD)	OEP	Multienzimopatía generalizada
Depleción ADNmt	Mendeliana (AR)	Miopatía con o sin Afección multisistémica	Multienzimopatía tejido-específica

MELAS: encefalomiopatía con episodios pseudoictales y lactacidosis; MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas; NARP: neuropatía sensitiva más ataxia y retinitis pigmentaria; MCM: miocardiopatía mitocondrial; OEP: oftalmoplejía externa progresiva; SKS: síndrome de Kearns-Sayre. Tomada de DiMauro, et al. *Metabolic myopathies*. En: Rowland LP, DiMauro, editores. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992; p. 479-525.

laron un crecimiento fetal acorde con la gestación. Las presiones arteriales se mantuvieron estables, oscilando entre 90 y 105 mmHg de sistólica y 60-70 mmHg de diastólica. El peso de la paciente fue aumentando progresivamente hasta la semana 28, alcanzando un máximo de 46,500 kg y llegando al final de la gestación con un peso de 46,200 kg.

El embarazo cursó sin incidencias, aunque tanto la debilidad muscular como la disnea fueron empeorando progresivamente y, al final del mismo, la paciente presentaba una limitación funcional importante. Además, fue necesario administrar sulfato ferroso por vía intramuscular debido a la malabsorción intestinal que sufría y a su intolerancia oral al hierro.

A las 38 semanas se decidió finalizar el embarazo mediante cesárea electiva con anestesia regional, para prevenir el incremento de la lactacidosis que supondría el trabajo de parto. Nació un varón de 2.800 g, con test de Apgar de 8 al minuto y de 9 a los 5 min, con un pH arterial de 7,31. No se evidenció ninguna alteración neurológica o psicomotriz ni signos de teratogenicidad en el neonato. Se recogió sangre del cordón y de la placenta para el estudio genético del recién nacido y se retiró la lactancia materna. El postoperatorio, así como el puerperio, cursó sin incidencias y la paciente fue dada de alta a los 5 días.

DISCUSIÓN

Las mitocondrias son las generadoras de la mayor parte de la energía producida por las células de los mamíferos. En su interior tienen lugar los procesos de betaoxidación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa y el transporte electrónico a través de la cadena respiratoria. Actualmente, el término enfermedad mitocondrial se restringe al mal funcionamiento de los dos últimos procesos enzimáticos, que se clasifican según la localización del defecto genético, de forma que se dividen en 3 grupos: defectos del genoma mitocondrial, defectos del genoma nuclear y alteraciones de la comunicación entre ambos³ (tabla 2).

Cada mitocondria contiene un círculo de doble cadena de ADN con 16.569 pares de bases, con 37 genes que codifican 13 polipéptidos de la cadena respiratoria, 22 ARN de transferencia y 2 ARN ribosómicos. Las demás subunidades se codifican por genes del ADN nuclear⁴.

A diferencia de la herencia mendeliana o nuclear, en la herencia mitocondrial o materna resultan afectados todos los descendientes debido a la aportación exclusiva de mitocondrias por parte del gameto femenino al cigoto, lo que impide a los varones transmitir un trastorno de esta clase a su

312 descendencia. En la expresión fenotípica de esta herencia participa el fenómeno de heteroplasmia (presencia de diferente porcentaje de ADN mutado en cada célula o tejido), y el efecto umbral, que delimita la aparición de síntomas a partir de una cierta cantidad de ADN mitocondrial mutado, variable para cada tejido en función de sus necesidades energéticas.

La complejidad y rareza de esta enfermedad hacen que el tratamiento clínico de la gestante sea difícil. A partir de los casos publicados en la literatura médica extraemos los comentarios que exponemos a continuación.

No existe acuerdo sobre el tratamiento médico durante la gestación, ya que los fármacos habitualmente empleados para la enfermedad de base (coenzima Q-10, dicloroacetato y otros) no han demostrado su inocuidad durante el embarazo. Además, estos síndromes no tienen tratamiento médico efectivo y sólo la prevención de situaciones de estrés, evitando los ejercicios violentos y tratando de manera temprana las infecciones y la fiebre, puede ser de utilidad².

Sin embargo, la vitamina K ha demostrado que ocasiona una mejoría bioquímica, así como la recuperación de la movilidad muscular en ciertos tipos de miopatía⁵. La administración de coenzima Q-10 alivia la fatiga de la actividad diaria, aumenta la resistencia al ejercicio físico, disminuye la elevación de las concentraciones de lactato y piruvato tras el ejercicio^{9,10} e incluso mejora los síntomas psiquiátricos en pacientes adultos con miopatía mitocondrial¹¹. Las recomendaciones actuales de tratamiento incluyen suplementos de coenzimas usados en la fosforilación oxidativa y la administración de sustratos, como carnitina y bicarbonato sódico, para reducir la acidosis⁸.

Existe una gran controversia en relación con la elección de la vía del parto. Las parturientas con defectos de la cadena respiratoria mitocondrial o que presentan incrementos de ácido láctico se benefician de la cesárea electiva y la anestesia regional, para prevenir la lactacidosis secundaria al trabajo de parto⁴. Además, se ha demostrado que la alteración de la función mitocondrial puede prolongar el trabajo

de parto por disfunción del músculo liso uterino⁶. Sin embargo, se han descrito casos de partos por vía vaginal con trabajo de parto adecuado⁷.

La anestesia epidural ha sido propuesta como de elección para prevenir el incremento del consumo de oxígeno que se produce durante el trabajo de parto e impedir, por tanto, la lactacidosis^{3,4,5,12}. Se recomienda evitar la anestesia general y los relajantes musculares, ya que pueden exacerbar los síntomas musculares en estas pacientes⁵.

La asociación entre hipertermia maligna y estos trastornos no ha sido probada del todo. Sin embargo, se ha descrito un caso, por lo que es prudente considerar a estas mujeres susceptibles de padecer hipertermia maligna y se debe evitar administrar fármacos con efecto "gatillo" que puedan desencadenarla, hasta disponer de datos concluyentes^{2,5}.

Un porcentaje importante de las parturientas con miopatía mitocondrial ha presentado amenaza de parto prematuro, por lo que parece existir mayor riesgo en estas pacientes, quizá debido a que el trastorno del metabolismo mitocondrial en el músculo liso uterino podría alterar el umbral de excitabilidad de la fibra muscular uterina y desencadenar el trabajo de parto¹², pero esto es sólo especulativo y requiere confirmarse con más estudios.

También se ha asociado la hipertensión y preeclampsia^{12,13}. Se han encontrado anomalías mitocondriales, tanto estructurales como funcionales, en placentas de parturientas sanas con preeclampsia^{14,15}. Existe relación entre la placentación anormal y la preeclampsia a través de alteraciones mitocondriales que, de alguna forma, podrían interferir la placentación normal¹⁶. Sin embargo, la mayoría de los embarazos de gestantes con miopatía mitocondrial no ha cursado con incrementos de la presión arterial, por lo que sería necesario profundizar más para poder aclarar dicha relación.

En conclusión, creemos que el manejo de las pacientes embarazadas con miopatía mitocondrial debe ser individualizado y debería englobar la colaboración de un amplio equipo multidisciplinario que incluya a neurólogos, anestesiistas, obstetras y neonatólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soccio PS, Phillips WP, Bonisteel P, Bennett KA. Pregnancy with cytochrome oxidase-deficient mitochondrial myopathy. *Obstet Gynecol* 2001;97:815-6.
2. Sabate S, Ferrandiz M, Paniagua P, Villamor JM, Vilanova F, Villar-Landeira JM. Anestesia en el síndrome de Kearns Sayre (miopatía mitocondrial). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996;43:255-7.
3. López de Munain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1998;26(Supl 1):9-14.
4. Blake LL, Shaw RW. Mitochondrial myopathy in a primigravid pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:871-3.
5. Rosaeg OP, Morrison S, MacLeod JP. Anaesthetic management of labour and delivery in the parturient with mitochondrial myopathy. *Can J Anaesth* 1996;43:403-7.
6. Dreval D, Bernstein D, Zakut H. Carnitine palmitoyl transferase deficiency in pregnancy —a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1390-2.
7. Chen, RS, Huang CC, Chu NS. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. Short-term double-blind, crossover study. *Eur Neurol* 1997;37:212-8.
8. Shinkai T, Nakashima M, Ohmori O, Terao T, Nakamura J, Hiramatsu N, et al. Coenzyme Q10 improves psychiatric symptoms in adult-onset mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:1034-5.
9. Kovilam OP, Cahill W, Siddiqi TA. Pregnancy with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome. *Obstet Gynecol* 1999;93:853.
10. Abe K, Matsuo Y, Kadekawa J, Inoue S, Yanagihara T. Effect of coenzyme Q10 in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): evaluation by noninvasive tissue oximetry. *J Neurol Sci* 1999;162:65-8.
11. Moundras JM, Wattrisse G, Leroy B, Decocq J, Krivosic-Horber R. Prise en charge anesthésique du travail obstétrical chez une parturiente atteinte d'un déficit musculaire en carnitine palmitoyl transférase. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:611-6.
12. Berkowitz K, Monteagudo A, Marks F, Jackson U, Baxi L. Mitochondrial myopathy and preeclampsia associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:146-7.
13. Ewart RM, Burrows RF. Pregnancy in chronic progressive external ophthalmoplegia: a case report. *Am J Perinatol* 1997;14:293-5.
14. Furui T, Kurauchi O, Tanaka M, Mizutani S, Ozawa T, Tomoda Y. Decrease in cytochrome c oxidase and cytochrome oxidase subunit I messenger RNA levels in preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;84:283-8.
15. Shanklin DR, Sibay BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia: II. mitochondrial changes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:943-53.
16. Roberts CW, Redman JM. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-51.