



## ENFERMEDADES MITOCONDRIALES. DE LA BIOLOGÍA A LA CLÍNICA

Autores: Giselle Lucila Vázquez Gutiérrez<sup>1</sup>, Jesús Daniel de la Rosa Santana<sup>2</sup>, Geisel Maharai Garcés de la Paz<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Especialista de 2do grado en Pediatría. Profesor Asistente. Metodóloga de la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica de la Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba. [gisellevg@infomed.sld.cu](mailto:gisellevg@infomed.sld.cu).

<sup>2</sup> Estudiante 5to año Medicina. Alumno ayudante de Cardiología.

<sup>3</sup> Estudiante 2do año Medicina. Alumno ayudante de Pediatría.

### Resumen

El propósito del estudio fue fundamentar la biología de las citopatías mitocondriales las cuales son poco conocidas dentro del sector de profesionales de la salud. Se realizó una investigación documental en la que se plasmaron diversas teorías a partir de las consultas del catálogo *online* de la biblioteca virtual de Infomed, en bases de datos generales, específicas de Cuba y multidisciplinarias, así como las revistas digitales certificadas. Con énfasis en la competencia específica que debe tener el médico de la familia para lograr el diagnóstico precoz de estas enfermedades, permitió fundamentar la necesidad del desarrollo de esta investigación en los galenos. El estudio revela la necesidad de incidir positivamente en el cuadro de salud territorial, toda vez que los profesionales estén mejor preparados para su accionar preventivo de estas enfermedades de una extraordinaria complejidad clínica y bioquímica.

**Palabras clave:** mitocondriales, enfermedades genéticas.

### Abstract

The purpose of the study was to base the biology of mitochondrial cytopathies which are little known within the health professional sector. A documentary investigation was carried out where various – from the online catalog queries of the Infomed virtual library were captured, in general, Cuba-specific and multidisciplinary databases, as well as certified digital journals. With emphasis on the specific competence that the family doctor must have to achieve the early diagnosis of these diseases, it allowed to base the need for the development of this research in doctors. The study reveals the need to positively influence the territorial health situation, since professionals are better prepared for their preventive action of these diseases of extraordinary clinical and biochemical complexity

**Keyword:** mitochondrial, genetic diseases.

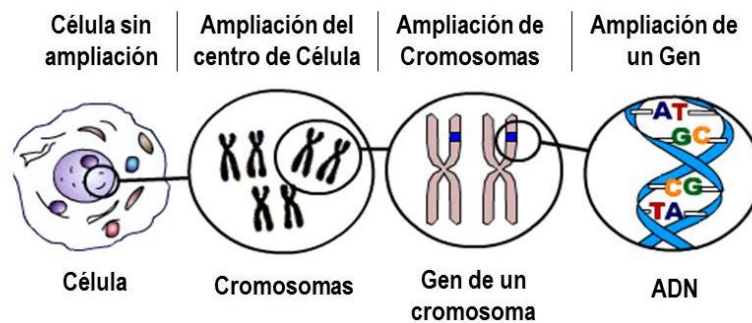
### INTRODUCCIÓN

Las citopatías mitocondriales son enfermedades de una extraordinaria complejidad clínica y bioquímica, debido al carácter universal de la fosforilación oxidativa y a la dualidad genética de las enzimas de la cadena respiratoria.<sup>1</sup>



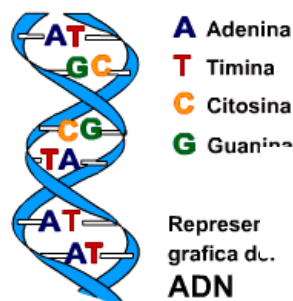
Están consideradas dentro del grupo de enfermedades raras (mínimo 5 de cada 10000 personas) y son poco conocidas por parte de la sociedad e incluso dentro del sector de profesionales de la salud. Hoy, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, todavía existe un número considerable -aún sin cuantificar- de niños y adultos infradiagnosticado.

Cada ser vivo es el resultado de la expresión de un programa biológico que corresponde a su información genética. Esta información, situada integralmente inscrita en su ADN, es transmitida a lo largo de generaciones a través del proceso de reproducción (Figura 1). El ADN es el material del que están hechos los genes, que son las unidades portadoras de la información para fabricar las proteínas; no es más que una larga secuencia de nucleótidos emparejados que forman una larga cadena doble enrollada en espiral. Cada larga y fina molécula de ADN se enrolla en proteínas-histonas, formación estructural asignada por cromosomas. Cada determinada porción de ADN forma el gen. Estos son considerados como unidades indivisibles de los cromosomas donde se sitúan.<sup>2</sup>



**Figura 1.**Proceso de reproducción.

El ADN lleva la información necesaria para dirigir la síntesis de proteínas y la replicación. Se llama síntesis de proteínas a la producción de las proteínas necesarias para que la célula, o el virus, puedan realizar sus actividades y desarrollarse. La replicación, por su parte, es el conjunto de reacciones por medio de las cuales el ADN se copia a sí mismo cada vez que una célula, o un virus, se reproduce y transmite a la descendencia la información que contiene (Figura 2).



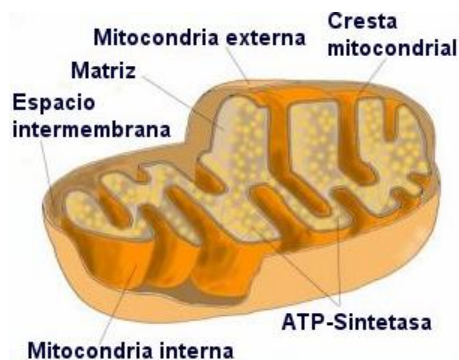
**Figura 2.**Cadena de replicación del ADN.

Las mitocondrias (Figura 3) son estructuras u organelos diminutos alargados que se encuentran en el hialoplasma o citoplasma transparente de la célula. Las



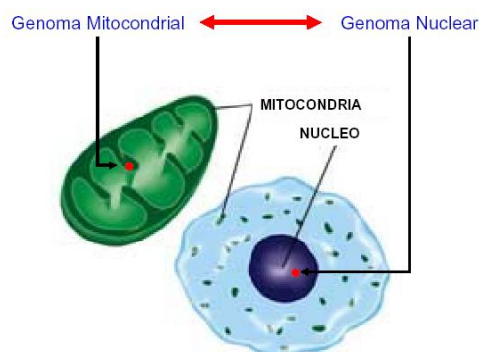
mitocondrias son los orgánulos responsables de la respiración celular ya que contienen diversos sistemas enzimáticos de gran importancia en el metabolismo intermediario. La cadena respiratoria constituye el eslabón final en la obtención de energía para la célula. Está formada por alrededor de 100 polipéptidos agrupados en cinco complejos enzimáticos de cuya acción combinada se obtiene la síntesis de ATP. <sup>3</sup>

En mamíferos, cada mitocondria contiene entre 5 y 10 moléculas idénticas de ADN, cada una de aproximadamente 16 000 nucleótidos. Dado que una célula puede tener cientos de mitocondrias, el genoma mitocondrial representa casi el 1% del genoma total. Las mitocondrias se heredan por vía materna, ya que las que se encuentran en los espermatozoides no penetran en el interior del óvulo, debido a que el citoplasma del óvulo es mucho mayor. <sup>3</sup>



**Figura 3.**Mitocondrias.

¿Cómo es la mitocondria desde el punto de vista genético? (Figura 4). Ante todo, se dice que 'bajo programa inscrito en el ADN nuclear', se elaboran cientos de miles de proteínas que intervendrán en las funciones metabólicas de todo ser vivo y 13 de ellas son procesadas según el propio ADN mitocondrial, por genes que instruyen la elaboración de proteínas porteadoras. Por otra parte, hay varios cientos de proteínas mitocondriales. Así que además de las 13 aludidas, necesita otras cuyas instrucciones de elaboración están inscritas y codificadas en el genoma nuclear, y son sintetizadas en el citosol. <sup>4</sup>



**Figura 4.**Genética de la Mitocondria.



El incremento de conocimiento sobre el ADN ha traído de la mano la convicción de que cada vez más, el mundo está cayendo en una vorágine de males derivados de mutaciones genéticas. De ahí que una gran parte de los esfuerzos de la medicina estén actualmente dirigidos en esa dirección y que gracias a ello, cada día aparezcan nuevos medicamentos y técnicas paliativas ante tanto dolor, atrofia, pérdida de calidad de vida, y en casos extremos, la muerte.

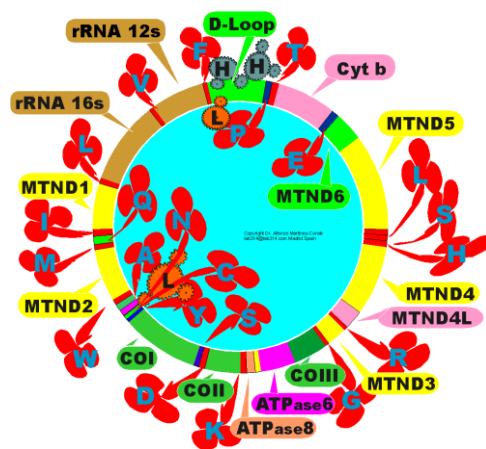
Una de las líneas de la investigación se dirige hacia la mitocondria, complejo orgánulo que actúa como verdadera central energética en levaduras, plantas, y animales. Exclusiva de células eucariontes (ningún eucariota puede subsistir sin ella) sus funciones metabólicas son fundamentales para la vida celular, algunas de esas funciones esenciales son: la oxidación de piruvato procedente de la glucólisis, oxidación de ácidos grasos, ciclo de los ácidos tricarbónicos, formación de cuerpos cetónicos en los órganos cetogénicos y su utilización en los no cetogénicos, transporte de electrones, fosforilación oxidativa, etcétera.<sup>2</sup>

Existen más de 50 enfermedades mitocondriales listadas en el sitio web de la United Mitochondrial Disease Foundation que se puede consultar en internet.

- MELAS (miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus).
- MERRF (epilepsia mioclónica, fibras rojas deshilachadas).
- NARP (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria).
- LHON (neuropatía hereditaria de Leber).

En la Figura 5 se muestra el mapa genético del ADN mitocondrial humano, según Anderson<sup>3</sup>, una molécula circular con 16569 pares de bases, información para 37 genes: dos ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr), componentes de los ribosomas específicos mitocondriales, 22 de transferencia (ARNt), capaces de leer todo el código genético, y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS).

El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el complejo II completo, están codificados en el ADN nuclear. De modo que la variación en las manifestaciones clínicas puede explicarse no solo por la heterogeneidad en las mutaciones del ADNmt, sino también por mutaciones en el ADN nuclear, poseedor de las instrucciones codificadas que regulan la elaboración de gran parte de las subunidades proteicas de la cadena respiratoria establecida en el sistema OXPHOS: la misma que regula la energía de la mitocondria.



**Figura 5.** Genoma Mitocondrial.

El genoma mitocondrial es una molécula de ADN circular que contiene 16 569 pares de bases y codifica 13 proteínas, 2 ARN ribosomal (ARNr) y 22 ARN de transferencia (ARNt). El código genético que utiliza es degenerado, es decir, ciertos codones en la mitocondria corresponden a aminoácidos diferentes de los utilizados por el genoma nuclear. Sin embargo, depende de muchas proteínas nucleares para poder replicarse y, a su vez, muchas proteínas presentes en las mitocondrias son codificadas por el genoma nuclear.

Por tanto, la biogénesis del sistema constituye un caso único en la célula, ya que para su formación se requiere la expresión coordinada mediante inscripción codificada, de ambos sistemas genéticos: el nuclear y el mitocondrial.

Se evidencia una interacción programada, no simbiótica, entre mitocondria y núcleo; así como la obvia necesidad de la existencia de ambos según el programa que aparece inscrito en los dos genomas, y que les hace imprescindiblemente interactivos.

El DNA mitocondrial es más vulnerable a sufrir mutaciones que el DNA nuclear. Las mutaciones del DNA mitocondrial han sido asociadas a diversa gama de trastornos caracterizados por un fenotipo complejo y que actualmente se conocen como citopatías mitocondriales o enfermedades de fosforilación oxidativa; son caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presentan encefalopatía y lesiones musculares, además de que pueden dañarse otros órganos como hígado, riñones, corazón, retina, médula ósea, nervios periféricos y páncreas. <sup>5</sup>

Las mitocondrias pueden lesionarse por el incremento del  $Ca^{2+}$  citosólico, el estrés oxidativo, la fragmentación de los fosfolípidos a través de la fosfolipasa A2 y de la esfingomielinasa, y por los productos de fragmentación lipídicos que proceden de estos mecanismos, tales como ácidos grasos, libres y ceramidas. La lesión se manifiesta a través de la formación de un canal de elevada conductancia, llamado transición de permeabilidad mitocondrial, en la membrana interna de la mitocondria.



Las células que más energía requieren en el organismo humano, son las neuronas y las células, tanto musculares como cardíacas; por tanto, ante una disfunción mitocondrial se verán gravemente afectadas. La disfunción de las mitocondrias por estrés oxidativo puede generar convulsiones epilépticas.<sup>6</sup>

Dada la complejidad genética y bioquímica de la mitocondria, las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son extremadamente heterogéneas y parecen ocasionar el mayor daño a las células del cerebro, del corazón, del hígado, músculo esqueléticas, del riñón así como a los sistemas endocrino y respiratorio. Dependiendo de qué células resulten afectadas, los síntomas pueden incluir pérdida de control motor, debilidad muscular y dolor; desórdenes gastrointestinales y dificultades para deglutir; crecimiento deficiente, enfermedades cardíacas, del hígado, diabetes, complicaciones respiratorias, convulsiones, problemas visuales y auditivos, acidosis láctica, retrasos en el desarrollo y susceptibilidad a contraer infecciones.

### **Problema científico**

Insuficiente competencia específica del médico de familia para el diagnóstico y tratamiento precoz de las enfermedades mitocondriales.

### **OBJETIVO GENERAL**

Fundamentar la necesidad del desarrollo de una competencia específica para el diagnóstico y tratamiento precoz de las enfermedades mitocondriales.

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó una investigación documental de revisión sobre el tema de las competencias, con énfasis en la competencia específica que debe tener el médico de la familia para lograr el diagnóstico y tratamiento precoz de las enfermedades mitocondriales. Se ejecutaron diversas búsquedas en materiales impresos y digitales a partir de las consultas del catálogo *online* de la biblioteca virtual de Infomed, en bases de datos generales, específicas de Cuba y multidisciplinarias, así como las revistas digitales certificadas. Entre los buscadores generales se consultó Google académico, en buscadores especializados en medicina en idioma inglés DOAJ Directory of Open Access Journals y en idioma español ELSEVIER (Libros y Revistas de medicina y ciencias de la salud) y Medlaine Plus, además bases de datos Cumed, Pubmed, Scielo Regional, ScieloPublicHealth, Scielo.

### **DESARROLLO**

¿Cuándo sospechar una enfermedad mitocondrial en el niño o el adolescente? El espectro clínico de las enfermedades mitocondriales se ha ampliado considerablemente en la última década, incluyendo distintos órganos y sistemas (nervioso, músculo esquelético, cardíaco, hígado, médula ósea, páncreas, riñón, oído interno, colon y piel).

Dada su ubicuidad en los distintos órganos y tejidos, sus defectos se caracterizan por una gran heterogeneidad en cuanto a su presentación clínica. Por lo tanto, es importante pensar en ellos ante una inexplicable asociación de síntomas y signos que afecten a órganos aparentemente poco relacionados entre sí.

Hay que pensar en estas entidades cuando:



- 1- Una "enfermedad común" presente características atípicas que la distinguen del resto.
- 2- Existan tres o más órganos involucrados.
- 3- Se presenten recaídas recurrentes, o cuando ocurran brotes de infección en una enfermedad crónica.

Las enfermedades mitocondriales o citopatías, deben considerarse como posibles diagnósticos diferenciales, cuando aparezcan características inexplicables, especialmente cuando ocurran en combinación con:

- Encefalopatía:
  - Convulsiones.
  - Retraso en el desarrollo o regresión (incluye demencia temprana o episodios tardíos).
  - Mioclono.
  - Desórdenes de Movimiento (distonia, disquinesias, corea, etc.).
  - Migraña Complicada.
  - Infartos.
- Neuropatía.
- Defectos en los Conductos Cardiacos:
  - Cardiomiopatías.
- Deficiencias en la Audición.
- Estatura corta.
- Desórdenes de músculos extraoculares:
  - Ptosis.
  - Estrabismo adquirido.
  - Oftalmoplegia.
- Diabetes.
- Enfermedad Renal Tubular.
- Pérdida de la Visión:
  - Retinitis pigmentosa.
  - Atrofia óptica.
- Acidosis láctica (leve).

El diagnóstico prenatal es tarea compleja y difícil, aunque posible. Se debe ser prudente en cuanto a la utilización de la enzimología en células del líquido amniótico y coriales para establecer el diagnóstico prenatal.<sup>5</sup> Los estudios complementarios para las edades posnatales son: biopsia de músculo, niveles de CPK, medición de ácido láctico sérico, análisis molecular para la búsqueda de mutaciones en el ADNmt.<sup>6-8</sup>

A pesar de la gran heterogeneidad clínica comunicada en estos trastornos, las formas neonatales suelen tener unas características comunes similares, predominando desde las primeras horas de vida una grave afectación neurológica con convulsiones, dentro de un contexto de afectación multivisceral con fallecimiento precoz, generalmente por miocardiopatía. Los que sobreviven suelen desarrollar una encefalopatía crónica grave.<sup>7</sup>



Pasada la época neonatal y de lactantes empiezan a delimitarse una serie de cuadros sindrómicos con denominaciones específicas, que precisan de cierta evolución para completarse.<sup>8</sup>

A la espera del desarrollo de las terapias génicas que supongan una curación definitiva de las enfermedades mitocondriales, las bases del tratamiento actual de este grupo de trastornos se centran en conseguir un rendimiento energético óptimo de las mitocondrias malfuncionantes. El tratamiento requiere de un equipo multidisciplinar, generalmente coordinado por un neurólogo, que incluya rehabilitadores, fisioterapeutas, cardiólogos, endocrinólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y especialistas en terapia ocupacional.

Dado el carácter crónico, degenerativo y grave de las enfermedades mitocondriales, los pacientes necesitan a menudo, un enfoque multidisciplinario (clínico, bioquímico, neuroradiológico y genético). Debe vigilarse la función auditiva, por si precisa de un implante coclear y la función visual (presencia de cataratas, retinitis pigmentosa, atrofia óptica, necesidad de reparación quirúrgica de Ptosis invalidante).

En el tratamiento de las convulsiones epilépticas (frecuente en MELAS, MERFF y síndrome de Leigh) se debe tener en cuenta que el ácido valproico inhibe la fosforilación oxidativa mitocondrial por lo que puede agravar la clínica o incluso precipitar un fallo hepático fulminante por lo que debe evitarse. Las mioclonías (especialmente frecuentes en MERFF) pueden ser tratadas con piracetam, leviracetam o clonacepam.<sup>9</sup>

Entre las medidas generales más importantes se señalan evitar:

- 1- Situaciones de alta demanda energética.
- 2- Stress por frío/calor.
- 3- Ejercicio físico intenso.
- 4- Cuadros febriles.
- 5- Stress psíquico.

Garantizar una ingesta calórica adecuada con una dieta rica en HC y aporte vitamínico equilibrados. Evitarlos ayunos prolongados. Se aconseja la práctica de ejercicio físico aeróbico controlado.

Deben tratarse con coenzima Q10 aquellas enfermedades mitocondriales secundarias a un déficit primario de la misma (*incluye fenotipos muy variados, desde episodios recurrentes de rabdomiolisis con epilepsia, cuadros multisistémicos en la infancia con afectación renal importante, ataxia con o sin epilepsia, síndrome de Leigh y miopatía pura*).<sup>10,11</sup>

## **CONCLUSIÓN**

Las enfermedades mitocondriales, también conocidas como encefalomiopatías mitocondriales o afecciones de fosforilación oxidativa, son un grupo heterogéneo de alteraciones, caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presentan encefalopatía y lesiones musculares, además de que pueden dañarse otros órganos como hígado, riñones, corazón, retina, médula



ósea, nervios periféricos y páncreas. Su diagnóstico requiere del reconocimiento previo de la presentación clínica y se apoya fundamentalmente en la biopsia de músculo y los estudios moleculares para buscar las mutaciones en el ADNmt. Representan un reto para los médicos y deben ser tratadas por equipos multidisciplinares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Rubio González T, Verdecia Jarque M. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las ciencias médicas [artículo en línea]. MEDISAN 2004; 8(1). <[http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8\\_1\\_04/san08104.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_1_04/san08104.htm)> [consulta: 25 nov 2012].
- 2- Parra MV et al. Genética de la citopatía mitocondrial MELAS. MEDICAS UIS 2006; 19: 51-5.
- 3- Anderson S, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 1981; 290.p 1-71.
- 4- Ruano Calderón L. Para entender las mitocondriopatías. ArchNeurocién (Mex) 2002; 7(4):192-6.
- 5- Wallace D. Diseases of mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 1992; 61:1175-1212.
- 6- BH, De Meirleir L, Glerum M. Clinical presentation of mitochondrial respiratory chain defects in NADH-coenzyme Q reductase and cytochrome oxidase: clues to the pathogenesis of Leigh disease. J Pediatr 1987; 110: 216-222.
- 7- Munnich A, Sadubray JM. Les cytopathies mitochondriales. Arch Fr Pediatr 1991; 48: 163-6.
- 8- Garcia Silva MT. Citopatías mitocondriales: aspectos clínicos. RevNeurol 1994; 22: 182-5.
- 9- Horvath R, Gorman G, Chinnery PF. How can we treat mitochondrial encephalomyopathies? Approaches to therapy. Neurotherapeutics 2008 Oct;5(4):558-568.
- 10- Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade. Mol.Genet.Metab. 2010 Mar; 99(3):246-255.
- 11- Testai, FD. (gennaio 2010). *Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*. ArchNeurol **67** (1): 19-24. DOI:[10.1001/archneurol.2009.309](https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.309). PMID 20065125.