

Citopatías Mitocondriales
Alteraciones de la Fosforilización Oxidativa y de la Oxidación- β
Generalidades: Diagnóstico y Principios de Manejo.
Bruce H. Cohen, MD.
(Traducido por Timothy Foster, M.D.)

Introducción

Las alteraciones médicas referidas como citopatías mitocondriales son de hecho varias enfermedades diferentes. La mitocondria es la parte de la célula que se encarga de producir la energía necesaria para que la célula sobreviva y realice su trabajo. Lo que estas alteraciones tienen en común es la incapacidad de transformar adecuadamente el alimento en energía.

El proceso de transformación de los alimentos en energía es conocido como metabolismo de la energía o simplemente “metabolismo”, y requiere de cientos de reacciones químicas. Cada reacción química tiene que acoplarse perfectamente para proporcionar un abastecimiento continuo de energía. Las células del cuerpo utilizan esta energía para llevar a cabo las funciones propias de cada tipo de célula. La “energía” se almacena en forma de una molécula llamada trifosfato de adenosina ó ATP, la cual se puede comparar con una batería con carga. El ATP libera su energía por medio del rompimiento de uno de sus fosfatos para que se pueda llevar a cabo el trabajo celular. Cuando se libera la energía a partir del ATP, se forman una molécula de ADP (Difosfato de adenosina) y un fosfato. Se pudiera pensar que la molécula de ADP representa a una batería sin carga. En la mitocondria, el ADP se "carga" convirtiéndose en ATP en un proceso que se conoce como fosforilación oxidativa (OXPHOS).

El cuerpo humano está compuesto por diferentes órganos (por ejemplo: el cerebro, músculos, corazón, hígado, etc), y a su vez cada órgano está compuesto por billones de células. Cada tipo de células llevan a cabo funciones diferentes. Por ejemplo, el músculo cuádriceps en la parte delatara del muslo, está compuesto de billones de células musculares, y la función de cada una de estas células es contraerse. Al contraerse correctamente estas células, la pierna se lanza hacia adelante de la forma que ocurriría cuando se patea un balón de fútbol. Obviamente, una célula renal no tiene la misma función que una célula muscular, pero de cualquier manera el trabajo del riñón requiere de energía. El mismo principio se aplica para todas las células del cuerpo. La célula misma está compuesta por muchos componentes que se llaman organelos, y uno de estos organelos es la mitocondria. Cuando la mitocondria no funciona correctamente, la célula no es abastecida con suficiente energía y no puede efectuar bien su trabajo. El resultado del funcionamiento incorrecto de una mitocondria puede originar una crisis energética, durante la cual la célula no puede realizar su trabajo correctamente. Además de no ser capaz de efectuar el trabajo necesario, se podrían acumular los subproductos alimenticios parcialmente metabolizados (llamados “intermediarios”) y funcionar como venenos en el cuerpo. Estos venenos pueden actuar como inhibidores de otras reacciones químicas esenciales para la sobrevivencia de la célula, agravando aún más la crisis energética. Finalmente, algunos de estos venenos pueden actuar como radicales libres, los cuales pueden dañar la estructura de la mitocondria, y con el tiempo provocar más daño a la mitocondria.

Las enfermedades de la fosforilización oxidativa (OXPHOS) resultan del malfuncionamiento de una de las cinco enzimas (y de los componentes asociados) que engloban la cadena respiratoria. Estas cinco enzimas se conocen como complejos I, II, III, IV, y V y son los sitios donde tienen lugar las últimas etapas de la producción de energía. El oxígeno que respiramos se convierte en agua en un proceso que se efectúa en el complejo IV. El ADP se “recarga” en ATP en el complejo V. Aunque el propósito principal de este artículo es proporcionar una visión general de las enfermedades del OXPHOS, se mencionarán brevemente las alteraciones de los componentes del metabolismo referidos como β -oxidación (se pronuncia “beta-oxidación”) porque estas reacciones y OXPHOS están estrechamente ligadas, e incluso algunas veces es difícil decidir cual de las dos alteraciones padece el paciente. En enfermedades de la β -oxidación existe una alteración en uno de los pasos que se requieren para la conversión de grasa en energía (ya sea la grasa que ingerimos ó la grasa almacenada en el cuerpo que se utiliza durante períodos de ayuno). De hecho, los mismos venenos que se acumulan en las alteraciones de la β -oxidación pudieran envenenar los OXPHOS y viceversa.

Las enfermedades de los OXPHOS pueden afectar las células del cerebro, nervios (incluyendo los nervios autonómicos: aquellos que ayudan controlar la presión sanguínea, estómago e intestinos), músculos, riñón, corazón, hígado, ojos, oídos, páncreas y otras glándulas. Estos órganos pueden tener diferentes grados de involucración. En algunos pacientes todos los órganos están afectados y en otros pacientes solamente un órgano parece ser el afectado. Según la severidad del problema mitocondrial, la enfermedad puede variar entre lo subclínico (no hay síntomas de una enfermedad) y lo fatal. La alteración puede empeorarse y cuando progresa, la evolución puede ser rápida o lenta, incluso hasta décadas. La condición puede estabilizarse durante años. Algunas personas pueden mejorar espontáneamente, a veces en muchos años. *No hay reglas para predecir exactamente el curso de la enfermedad.* Usualmente, una vez que una persona es diagnosticada con una de estas alteraciones OXPHOS, es razonable buscar en el paciente otras características asociadas con este tipo de enfermedades. En muchas ocasiones, esta evaluación podría requerir de solamente una exploración física, pero en otras circunstancias podría requerir de unos estudios especiales.

Métodos de Diagnóstico

El evaluar a una persona de la que se sospecha tiene una alteración mitocondrial puede ser costoso, quirúrgico, requerir de mucho tiempo y de mucha intervención laboral. Debido a estos factores, la evaluación no se debe tomar a la ligera, pero la evaluación sería justificable si la situación clínica la exigiera. En la mayoría de las circunstancias el médico abordará la evaluación de una manera escalonada, pero en muchos centros médicos, la evaluación completa se realiza en pocos días. Muchas veces la evaluación intentará identificar el defecto genético exacto (el gen anormal que está causando el malfuncionamiento de la enzima) y el defecto bioquímico específico (la enzima que no funciona normalmente).

Se debe puntualizar una advertencia importante. Aunque la biopsia muscular puede ser el método más exacto para identificar una citopatía mitocondrial, no todas las alteraciones mitocondriales severas son diagnosticadas con una biopsia muscular, incluso aquellas que son claramente causadas por defectos de la cadena respiratoria. Existen

muchas razones del por qué una biopsia muscular pudiera no servir para el diagnóstico definitivo, aún cuando la persona sí tuviera una enfermedad mitocondrial. Una razón es que no todas las enfermedades necesariamente involucran los músculos. Un ejemplo de lo anterior son los pacientes con la enfermedad de Leigh, una de las enfermedades mitocondriales más severas que tienen actividad normal OXPHOS a pesar de tener malfuncionamiento del complejo V.

Bajo circunstancias ideales, esta evaluación debería dar una respuesta. Sin embargo, incluso después de un examen completo el médico no podría precisar el nombre exacto de la enfermedad, pero en muchos casos sería posible identificar a los pacientes que tienen una enfermedad mitocondrial de los que no la tienen. En muchas circunstancias no es posible identificar el componente genético de la enfermedad, por lo tanto es muy difícil predecir el riesgo de recurrencia.

No hay un enfoque estandarizado para evaluar a pacientes con citopatías mitocondriales. Algunos médicos eligen las pruebas que parecen ser las más apropiadas, mientras que otros tienen un estándar de pruebas de rutina para todos los pacientes. En ciertas ocasiones, se toman muestras de sangre y orina después de un estrés metabólico tal como un ayuno prolongado o después de una comida abundante en carbohidratos (azúcares). A continuación, se enumeran los siguientes lineamientos para la evaluación, los cuales se supone deben ser usados solamente como una de las muchas guías aceptables para evaluar a una persona sospechosa de tener una citopatía mitocondrial.

Evaluación inicial:

1. Antecedentes familiares e historia clínica
2. Examen neurológico y físico general.
3. Electrocardiograma (EKG)
4. Análisis general de orina, aminoácidos, ácidos orgánicos, perfil de acilcarnitinas y acilglicinas.
5. Biometría Hemática, cuenta de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, análisis aminoácidos, carnitina, amoníaco, ácido láctico y piruvato.
6. Examen oftalmológico para detectar retinitis pigmentosa y un electroretinograma en los casos indicados.
7. Resonancia Magnética cerebral, electroencefalograma (EEG) y audiograma (BAEP).
8. Si el paciente parece coincidir con un fenotipo específico (MERRF, MELAS, NARP, KKS, LHON, etc), se puede confirmar el diagnóstico con una sola prueba sanguínea para detectar mutaciones por sustitución, eliminación o duplicación. Un resultado positivo de la prueba, aparte de confirmar el diagnóstico, podría ser utilizado para el diagnóstico en otros familiares. Sin embargo esta información puede influenciar las posibilidades de adquisición de seguros médico y de vida de toda la familia del lado materno. Por lo tanto, antes de pedir esta prueba genética, es necesario obtener autorización de consentimiento y asegurarse que los afectados comprenden la manera en que esto puede impactar la posibilidad de adquisición de un seguro. Este método puede ser costeable si se sabe exactamente lo que se está intentando identificar y muchos laboratorios ofrecen una serie de pruebas a un costo reducido. Si se pueden identificar una mutación, sea por sustitución o eliminación/duplicación, se acepta que no es necesaria la biopsia muscular porque ya está confirmado el diagnóstico.

La Evaluación Secundaria (si se indica):

1. Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para aminoácidos, ácidos orgánicos y ácido lácteo.
2. Ecocardiograma.
3. Repetir 4 y 5 de lo anterior (posiblemente bajo estrés)

Tratamiento

- Actualmente no hay cura para estas enfermedades
- Propósitos del tratamiento
 - aliviar los síntomas
 - retrasar la progresión de la enfermedad.
- Eficacia del tratamiento
 - varía de paciente a paciente, dependiendo de los órganos afectados, la enzima defectuosa y la severidad de la alteración; no se puede pronosticar el resultado
 - como regla general los pacientes con alteraciones leves tienden a responder mejor al tratamiento que aquellos pacientes con alteraciones más severas
 - en algunas circunstancias, se puede diseñar un tratamiento específico para el paciente, incluso en algunos casos se emplea un tratamiento “empírico”, esto quiere decir que el tratamiento es lógico pero no se ha comprobado su efectividad.
- Los beneficios del tratamiento/La eficacia de las terapias son variables
 - en algunas alteraciones el tratamiento puede ser benéfico y dar resultados inmediatamente
 - las ventajas del tratamiento pueden tardar algunos meses en notarse
 - los beneficios del tratamiento podrían nunca ser evidentes, pero el tratamiento podría ser efectivo en la detención de la enfermedad
 - para muchos pacientes el tratamiento nunca será benéfico.
- Puntos Clave del Tratamiento
 - dieta
 - vitaminas y suplementos
 - evitar factores estresantes
 - estas recomendaciones TIENEN que ser adaptadas por parte del médico del paciente para satisfacer las necesidades del mismo. Muchas de estas terapias son completamente inefectivas para algunas alteraciones mitocondriales y podrían ser una pérdida de tiempo, dinero y esfuerzo. En algunos casos el tratamiento podría ser peligroso.**

Terapia Dietética

Muchos pacientes, incluso niños o personas con retraso mental, ya han “auto-ajustado” su dieta puesto que ya han determinado cuales son las comidas que sus cuerpos parecen tolerar. Las sugerencias a continuación no son para todos los pacientes con enfermedades de los OXPHOS y algunas de estas sugerencias podrían ser peligrosas para pacientes con otras enfermedades. Por ejemplo, la manipulación de grasas y carbohidratos podría ser peligroso en algunas enfermedades e incluso el reducir la grasa en una persona con una deficiencia de la dehidrogenasa del piruvato podría ser fatal. *No hacer ninguno*

de estos cambios dietéticos sin consultar a un médico. Un nutricionista con experiencia en alteraciones metabólicas sería de gran ayuda.

Evitar el Ayuno

Evitar el ayuno es quizás la parte más importante del tratamiento para algunos pacientes. Esto quiere decir que se debe evitar períodos prologados sin alimentos (incluso un “ayuno” nocturno, de las 20:00 a las 8:00 horas, puede ser peligroso para algunos pacientes). Esto también quiere decir que algunos pacientes no deben intentar perder peso intencionadamente. Un ayuno involuntario provocado por una enfermedad que conlleva vómitos o pérdida de apetito (por ejemplo una infección viral), debería ser tratada en medio hospitalario para asegurar una nutrición continua (por ejemplo glucosa intravenosa).

Comidas Frecuentes y en Pequeña Cantidad

Para algunos pacientes sería mejor ingerir comidas frecuentes y en pequeña cantidad que la típica rutina de 3 comidas al día.

Un Bocado a la Hora de Dormir

Un bocadillo a la hora de dormir podría ser benéfico para algunos pacientes. Es mejor que este bocadillo no sea principalmente “azúcar”, como dulces, gelatinas o cereales azucarados. Generalmente, es preferible que el bocadillo sea de un carbohidrato complejo, siendo la fécula de maiz lo mejor, aunque ésta no sea muy sabrosa. Hay una presentación de fécula de maiz en barra llamada Zbar® que no sabe tan mal. Teóricamente, el mejor bocadillo sería un budín de arroz casero, sin azúcar, espesado con mucha fécula de maíz. Si inventa Ud. alguna receta sabrosa, comuníquelo a la UMDF. Son aceptables las pastas, pan y mantequilla, cereal no endulzado (avena), sandwiches o una torta.

La Manipulación de Grasas y Carbohidratos

En pacientes con alteraciones del complejo I, la adición extra de grasa (las grasas incluyen aceite adicional, mantequilla y margarina así como otras “comidas grasosas”) a la dieta, podría teóricamente dar como resultado más producción energética. Esto es porque el metabolismo de proteínas y carbohidratos produce electrones que tienen que fluir por el complejo I, el cual obviamente no funciona bien en las alteraciones del mismo, pero los electrones producidos por las grasas aparte de fluir por el complejo I, también fluyen por el complejo II (evitando el complejo I). Por lo tanto, si los complejos II, III, IV y V están funcionando correctamente, las grasas son ligeramente más efectivas en la producción energética. Un estudio clínico de un grupo pequeño reveló resultados mixtos, con algunos pacientes mejorando y otros no.

En algunos pacientes con alteraciones de los OXPHOS, la reducción de las grasas podría ayudar. Esto incluye la reducción del aceite adicional, mantequilla y margarina, y reducir la ingesta de queso y carnes grasosas. Esta sugerencia no quiere decir evitar por completo las grasas. Un defecto de los OXPHOS puede crear una “reserva energética”, ya que la cadena respiratoria no puede manejar el flujo de electrones que recibe. Esta reserva podría resultar en la formación de un exceso de ácidos grasos libres (grasas en espera de ser quemadas), los cuales pueden envenenar la enzima (translocasa de adenosina

nucleótida) cuya función es intercambiar la ADP de baja energía que está fuera de la mitocondria con la ATP de alta energía que se forma en el complejo V. Si se considera el enfoque de limitar las grasas, se necesita un esfuerzo adicional para aumentar los carbohidratos totales (en forma de carbohidratos complejos) en la dieta.

En algunos pacientes, el agregar grasa en forma de triglicéridos de cadenas medianas (MCT), puede ser de ayuda. Los triglicéridos de cadenas medianas de 8 a 10 carbonos de largo son mas fáciles de metabolizar (convertirlas en energía) que los triglicéridos de cadenas más largas (aquellos con 12-18 carbonos) porque esos no necesitan carnitina para introducirse a la mitocondria. El aceite MCT® consiste principalmente de 8 a 10 cadenas de átomos de carbono, y este tipo de aceite no está presente en la naturaleza, pero se hace del aceite de coco. El aceite MCT® es fabricado por la compañía de fórmulas para bebé Mead-Johnson. Viene en botellas de cuartos de galón, está disponible con prescripción médica y cuesta más o menos \$70 el cuarto. Puede agregarse a los alimentos, por ejemplo, sobre pastas o arroz. Se puede cocinar con él, pero es un aceite muy ligero y se quema fácilmente. Las reglas especiales se explican en un libro de recetas que usted puede solicitar de su farmacéutico.

Dependiendo de la situación, un paciente puede beneficiarse de unas cuantas cucharaditas o cucharadas al día. Hay aceites que se venden en las tiendas naturistas llamados “MCT Oil” o “medium chain triglyceride oil”. Muchos de éstos contienen aceite de coco sin procesar, que es un triglicérido de 12 carbonos que requiere carnitina para introducirse en la mitocondria. Esto sería un desperdicio de dinero. A menos que haya un análisis certificado en la etiqueta, no utilice estos productos y use solamente la marca Mead-Johnson.

No Todas Las Vitaminas Son Útiles

El hierro genera radicales libres bajo ciertas condiciones, lo cual puede ser malo en enfermedades de la mitocondria, porque los radicales libres dañan el DNA mitocondrial y “hacen agujeros” en la mitocondria, empeorando el problema. Por lo tanto, el hierro en exceso es teóricamente dañino.

No hay necesidad de dar suplementos de hierro, tales como más carnes rojas , con el propósito de comer alimentos ricos en hierro. Esto no significa que la persona no deba comer carnes rojas, especialmente si le agradan. Además, la vitamina C incrementa la absorción de hierro de los intestinos, y la vitamina C no deberá darse junto con un alimento rico en hierro. Esto es importante recordarlo, porque algunos expertos piensan que la vitamina C es un buen antioxidante, y también puede ser útil en algunos trastornos de la OXPHOS (fosforilación oxidativa).

Vitaminas y Cofactores

Las vitaminas y los cofactores son compuestos que se requieren para las reacciones químicas, las cuales producen energía para funcionar eficientemente. Por definición, un cofactor puede ser formado por el cuerpo, mientras que una vitamina no se forma en el cuerpo, y por lo mismo debe ser ingerida. Para la mayoría de la gente, una dieta regular contiene todas las vitaminas que uno posiblemente pueda necesitar y su cuerpo puede formar tanto de un cofactor como sea necesario. Para aquellas personas con trastornos mitocondriales, el agregar vitaminas y cofactores puede ser muy útil. *El uso de*

suplementos vitamínicos y cofactores es controversial, ya que no se han comprobado los beneficios de algunas de estas terapias. Para trastornos de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) la coenzima Q10 es considerada como una terapia aceptada generalmente, aunque en algunos pacientes puede no ser efectiva. Algunos otros tratamientos son terapias aceptadas para problemas específicos, pero en otros trastornos no pueden ser considerados como “probados y efectivos”, aunque pueden ser útiles. Los tratamientos deberán llevarse a cabo solamente bajo la recomendación específica de su médico. Para información específica acerca de la controversia, o de cómo se relaciona con su situación o la situación de su niño, pregunte a su médico. La mayoría de estas vitaminas pueden adquirirse en varios lugares, incluyendo las farmacias.

Estos suplementos pueden servir para dos funciones:

- Posiblemente incrementar la función enzimática y dar como resultado una mejor eficiencia para generar energía.
- Servir como antioxidantes, los cuales pueden retardar el progreso de la enfermedad.

Evitar el “Estrés” Fisiológico

El estrés fisiológico es un factor externo que puede hacer que empeore la situación metabólica, la cual puede dar como resultado un empeoramiento temporal, o a veces permanente, del trastorno. Es imposible evitar todas las situaciones fisiológicas estresantes, así que uno no debería intentar hacerlo. Sin embargo, el reconocer lo que puede ser estresante para un paciente le permite a uno adaptarse al estilo de vida. Muchos pacientes y sus padres ya han identificado estos estreses, y a pesar de no saber por qué son importantes, los han evitado.

- El estrés por frío es extremadamente importante. La regulación termal (control de la temperatura) no siempre es normal en las personas con enfermedades mitocondriales, y la exposición al frío puede dar como resultado una pérdida de calor grave y desencadenar crisis de energía. Al salir al frío, todas las partes del cuerpo expuestas deberán cubrirse, y debe evitarse la exposición al frío extremo por más de un período corto de tiempo. También puede ser un problema el cubrirse demasiado.
- El estrés por calor puede ser un problema para algunas personas. Esto es cierto especialmente para aquellos que no pueden sudar normalmente. El agotamiento por calor y los golpes de calor pueden ocurrir en días calientes. Un ejemplo típico de esta situación es la de un niño que parece languidecerse (amilanarse) en situaciones como en salones de clases muy calientes, mientras que los demás alumnos funcionan normalmente. Las ropas ligeras son importantes. Los pacientes deben evitar la luz del sol directa en días calurosos y quedarse bajo techo si afuera está demasiado caliente. Puede ser necesario un ambiente con aire acondicionado.
- Inanición...ver antes sobre ayuno.
- La falta de sueño posiblemente podría ser dañina.
- Estreses distintivamente individuales (por ejemplo, algunas familias reportan que los viajes largos en carro han desencadenado episodios de descompensación en algunos pacientes con MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y apoplejía) confirmada.

Evitar Toxinas

- Se sabe que el alcohol puede acelerar la progresión de algunas enfermedades.
- Se sabe que el humo de cigarro, probablemente debido al monóxido de carbono, acelera la progresión de algunas enfermedades. Recordar que el monóxido de carbono mata al inhibir el complejo IV de la cadena OXPHOS (fosforilación oxidativa). Si ya hay una alteración de la fosforilación oxidativa, por qué hacerla peor?
- Se ha sabido por años que el glutamato monosódico (MSG) causa dolores de cabeza tipo migraña en individuos sanos, y puede desencadenar estos eventos en personas susceptibles con enfermedades mitocondriales. El glutamato monosódico frecuentemente se agrega a alimentos asiáticos, y también se encuentra en grandes cantidades en sopas y alimentos secos. Hay que leer las etiquetas de los alimentos para evitar ingerir el glutamato monosódico.
- La aspirina probablemente debería de evitarse.

Menciones

Me gustaria darle gracias a Dr. Carole Green por revisar este manuscrito y por su ayuda editorial.