



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Biomarcadores para el diagnóstico de Enfermedades Mitocondriales

Biomarkers for detecting mitochondrial disorders

Autora

Marta Berges Pastor

Directora

Nuria Garrido Pérez

Facultad de medicina – Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular

Año 2020

Índice del TFG

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MATERIAL Y MÉTODOS	6
3. RESULTADOS	6
3.1.INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA MITOCONDRIAL:	6
3.1.1. Fisiología mitocondrial.	6
3.1.2. Fosforilación oxidativa.	6
3.1.3. ADN mitocondrial y ADN nuclear.	8
3.1.4. Herencia mitocondrial.	9
3.2.ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	10
3.2.1. Clasificación de las enfermedades mitocondriales.	10
3.2.2. Fenotipos característicos.	11
3.2.3. Clínica de las enfermedades mitocondriales	12
3.2.4. Algoritmo diagnóstico.	14
4. DISCUSIÓN.	19
4.1.LACTATO, PIRUVATO Y EL RATIO LACTATO/PIRUVATO	20
4.2.Cr/CPK.	20
4.3. AMINOÁCIDOS	21
4.4.CITOQUINAS:	21
5. CONCLUSIONES.	24
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	29
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	34

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial o el nuclear que se caracterizan por afectar al funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, el sistema de fosforilación oxidativa. Se pueden presentar tanto en la infancia como en la edad adulta. Debido a la gran variedad de presentación clínica, su diagnóstico requiere un equipo multidisciplinar de especialistas. Sin embargo, a veces no es posible llegar a un diagnóstico o éste se retrasa. Dada la complejidad de su diagnóstico, la identificación de un biomarcador es altamente necesaria. Un biomarcador es un indicador de la presencia de un proceso biológico o patológico usado para el diagnóstico de la enfermedad, para monitorizar su progreso o la respuesta del paciente a un tratamiento.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha recopilado información de las investigaciones y trabajos de revisión sobre los biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades mitocondriales. Son biomarcadores que se suelen utilizar en la primera fase del diagnóstico, de dichas enfermedades. Biomarcadores en suero como piruvato, lactato, índice lactato/piruvato, o carnitinas, entre otras moléculas, son utilizados en el algoritmo diagnóstico, pero no son específicos de este grupo de enfermedades. Esta es una conclusión repetida en varias investigaciones.

En otros estudios, el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15) y el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) se han propuesto como moléculas prometedoras para identificar enfermedades mitocondriales. Además, parecen más fiables para identificar enfermedades mitocondriales cuando se analizan juntos. Esto ha llevado a buscar una huella biológica formada por varias moléculas para el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales en lugar de una única molécula. Hasta ahora, no se han podido incluir nuevos biomarcadores para el diagnóstico de enfermedades mitocondriales en clínica. Se necesitan de cohortes más grandes para probar su utilidad.

Palabras clave: enfermedades mitocondriales, biomarcador, GDF15, FGF21, metabolismo mitocondrial.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases are an heterogeneous group of genetic disorders due to mutations of the mitochondrial DNA or nuclear DNA that are characterized by defects in the respiratory chain dysfunction, the oxidative phosphorylation system. They can appear at an infant stage as well as at young adult. Their symptoms are a wide spectrum usually at a multisystemic level. Because of their variegated clinical presentation their diagnosis must be performed by a multidisciplinary group of experts. However, sometimes diagnosis cannot be achieved or might get delayed. Due to complexity of the diagnosis the identification of a biomarker is a high priority. A biomarker is an indicator of biologic or pathogenic processes used for disease diagnosis, for monitoring the disease progression, and for patient response to therapeutic interventions.

In this thesis, information about investigations and research papers about biomarkers for detecting mitochondrial diseases has been collected. Biomarkers are being used in a first stage of mitochondrial disease diagnosis. Serum biomarkers like pyruvate, lactate, lactate/pyruvate ratio, or carnitines, among other molecules are being used in the diagnosis algorithm but they are not specific for this group of disorders. This is a largely displayed conclusion among the research papers.

In other studies, biomarkers like fibroblast growth factor 21 (FGF21) and growth differentiation factor 15 (GDF15) appear to be promising molecules in identifying mitochondrial diseases. Moreover, they appear to be more powerful to detect mitochondrial diseases when tested together, which lead to find a biosignature for mitochondrial diseases rather than one single molecule. Thus far, new biomarkers have not been able to be included in the diagnosis of mitochondrial diseases. Larger patient's cohorts are needed to prove their values.

Key words: mitochondrial diseases, Biomarker, GDF15, FGF21, mitochondrial metabolism.

1. INTRODUCCIÓN

Presentación: El siguiente trabajo de fin de grado ha sido estructurado con una introducción, una justificación del trabajo, la metodología para la búsqueda de la revisión sistemática, un apartado de resultados con las consideraciones teóricas de la fisiología y genética mitocondrial y las enfermedades mitocondriales, discusión de biomarcadores para enfermedades mitocondriales y por último un apartado de conclusiones. Así como la bibliografía utilizada y un apartado de anexos.

Justificación: las enfermedades mitocondriales presentan un diagnóstico muy complejo que impide la elaboración de ensayos clínicos en busca de nuevos tratamientos. Esta revisión bibliográfica recoge información acerca de los biomarcadores para enfermedades mitocondriales cuantificables en suero, plasma, orina y líquido cefalorraquídeo que las últimas investigaciones y revisiones en biomarcadores destacan como más prometedores.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible sobre enfermedades mitocondriales y la utilización de biomarcadores en el diagnóstico, investigaciones de diagnóstico, revisiones bibliográficas, serie de casos, y protocolos de diagnóstico, entre otros.

Estrategia de búsqueda: la información obtenida para esta revisión bibliográfica se consiguió tras crear una estrategia de búsqueda sobre los biomarcadores de enfermedades mitocondriales en las bases de datos online de Pubmed, Google académico, ScienceDirect. Y recursos propios de la Universidad de Zaragoza como el repositorio Zagan.

- Primero en Pubmed: se establecieron los descriptores de búsqueda. Las palabras clave utilizadas fueron escogidas según la terminología Mesh: se creó la primera ecuación de búsqueda escribiendo “*mitochondrial diseases*” y se seleccionó la subcategoría “*diagnosis*” añadiendo con AND “*biomarker*”, el descriptor estandarizado para biomarcador o marcador biológico. La primera ecuación de búsqueda en Pubmed (no se filtró por año, aunque se introdujo que los estudios fueran en inglés o en español y “Free Full Text”):

1- (“*Mitochondrial Diseases/diagnosis*”[Mesh]) AND “*Biomarkers*”[Mesh].”

En la siguiente búsqueda, se añadió “*Growth Differentiation Factor 15*” como descriptor con AND. Segunda ecuación de búsqueda:

2- (“*Mitochondrial Diseases/diagnosis*”[Mesh]) AND “*Biomarkers*” [Mesh]) AND “*Growth Differentiation Factor 15*”[Mesh]

- Segundo: en la plataforma Google académico se utilizó la ecuación de búsqueda: “*mitochondrial disease diagnosis biomarker*”. En este caso, sí se restringió la búsqueda a un intervalo desde 2008 al 2019 y “Free Full Text”. Por último, se analizaron las referencias bibliográficas de los propios artículos encontrados.

- Tercero: en Zagan se introdujo como palabra clave “Enfermedades mitocondriales”

- Cuarto, a partir de los artículos encontrados en un primer momento se obtuvieron algunos artículos referenciados en ellos.

Criterios de inclusión y exclusión: se priorizaron estudios de pruebas diagnósticas que incluían grupo control para comparar los resultados. Se buscó preferentemente literatura científica sobre los biomarcadores: factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15) “*Growth Differentiation Factor 15*” y el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) “*Fibroblast Growth Factor 21*” y otros biomarcadores cuantificables en suero, orina y líquido cefalorraquídeo. Se ha excluido la información sobre biomarcadores de imagen y el diagnóstico genético.

Extracción de datos: En Pubmed, se obtuvieron 120 resultados con la aplicación de la primera ecuación de búsqueda. Se encontraron 32 resultados disponibles al aplicar el filtro “Free Full Text” y 6 resultados al aplicar la segunda ecuación de búsqueda con el filtro “Free Full Text”. En Google académico se obtuvieron 4.490 resultados y 3 artículos seleccionados por el criterio de mencionar los biomarcadores. En Zeguan se localizaron dos trabajos de fin de Grado sobre enfermedades mitocondriales. En la revisión de la bibliografía de los artículos se encontraron 31 artículos más.

Análisis de los datos: La información obtenida se estructuró para proporcionar un resumen de cómo se encuentra en este momento la búsqueda de biomarcadores para las enfermedades mitocondriales. Se señalan los inconvenientes y los beneficios de estos biomarcadores obtenidos de diversas fuentes con distintos grados de significación. Se ha tenido en cuenta el tamaño de las cohortes de pacientes estudiadas y que incluyeran un grupo control como criterio de validez externa de estos trabajos para comprobar si sus resultados pueden ser aplicados a otras poblaciones.

3. RESULTADOS

3.1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales (EM) son un conjunto de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas causadas por un amplio abanico de alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial, en la cadena respiratoria mitocondrial.

3.1.1. Fisiología y estructura mitocondrial

Las mitocondrias son organelas citoplasmáticas presentes en las células eucariotas. Su estructura se compone de una membrana externa y otra interna. La membrana interna se invagina hacia la matriz mitocondrial formando las crestas mitocondriales donde se dispone la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). La CRM está formada por los complejos multienzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa (Sistema OXPHOS). En la figura 1 se puede ver representada la CRM.

En la mitocondria, se realiza la fosforilación oxidativa, etapa terminal de la ruta de producción de adenosíntrifosfato (ATP), y se la considera unidad funcional de la producción de energía. También tienen lugar en la mitocondria otros procesos metabólicos: ciclo de Krebs, ciclo de la urea, oxidación de ácidos grasos y cetogénesis entre otros. Para que todas sus funciones se realicen de forma correcta, se necesitan más de 1.500 enzimas. Unas 100 proteínas están involucradas directamente en la fosforilación oxidativa (1).

3.1.2. Fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS)

La fosforilación oxidativa produce energía a partir de la oxidación aeróbica de sustratos como los ácidos grasos libres, el piruvato y los aminoácidos. El proceso oxidativo final tiene lugar en la CRM, encargada de transformar los potenciales de óxido-reducción generados en energía, mediante la fosforilación oxidativa. Esta consiste en la reoxidación del dinucleótido de nicotinamida y adenina forma reducida (NADH) y flavín adenín dinucleótido forma reducida (FADH₂) por reacciones acopladas de oxidación-reducción (redox) con el paso de electrones a través de los complejos enzimáticos de la CRM integrados en la membrana interna mitocondrial donde se genera el gradiente electroquímico necesario. Los elementos reductores se obtienen por seis pasos de deshidrogenación (uno en la glucólisis, otro en la reacción de la piruvato deshidrogenasa y cuatro más en el ciclo de Krebs). En total, se reducen diez moles de NAD⁺ (forma oxidada del NADH) a NADH y dos moles de FAD (forma oxidada del FADH₂) a FADH₂ por mol de glucosa.

La glucólisis y el ciclo del ácido cítrico también generan energía, pero son procesos que rinden menos ATP que el sistema OXPHOS.

El complejo I (NADH-CoQ oxidorreductasa) transporta los equivalentes reductores desde el NADH al “*pool*” de Coenzima Q (CoQ). El complejo II (succinato-CoQ oxidorreductasa) reoxida el FADH₂ y transporta los electrones al CoQ. El complejo III

(ubiquinol-citocromo *c* oxidorreductasa) transporta los electrones desde el CoQ al citocromo *c* (Cyt *c*). El complejo IV (citocromo *c* oxidasa) cataliza la transferencia de electrones desde el Cyt *c* al O₂ para producir agua. La energía liberada en estos procesos se utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana (a través de los complejos I, III y IV), y el gradiente electroquímico generado es utilizado para la síntesis de ATP en el complejo V (ATP sintasa).

Además, para un perfecto rendimiento de la CRM es necesario un funcionamiento adecuado de otras tres enzimas: dihidroorotatoCoQ oxidorreductasa (DHO-CoQO), flavoproteína transportadora de electrones-CoQ oxidorreductasa (ETF-CoQO) y el translocador de nucleótidos de adenina (ANT), encargado de exportar al citoplasma el ATP sintetizado, a la vez que introduce en la matriz ADP y Pi (3). En la figura 1, podemos ver un esquema representando los complejos multienzimáticos de la CRM. Los polipéptidos codificados por el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) están resaltados en la tabla 1. En el CII no participa ningún gen del ADNmt, sólo el ADN nuclear (ADNn).

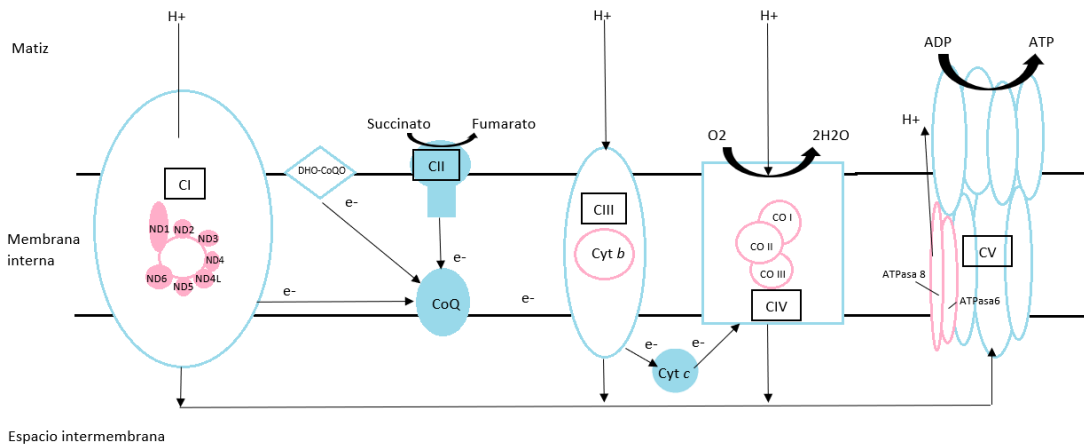


Figura 1. Cadena respiratoria mitocondrial. CI, CII, CIII, CIV, CV: los 5 complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. CoQ: ubiquinona, Cyt *c*: citocromo *c*, Cyt *b*: Citocromo *b*. ND: subunidades de NADH deshidrogenasa. DHO-CoQO: dihidroorotatoCoQ oxidorreductasa. CO: subunidades de la citocromo *c* oxidasa.

En el apartado de anexos se incluye otra tabla con los nombres de cada uno de los complejos y número de polipéptidos de cada uno codificados en el que ADNmt así como una representación del ADNmt. Tabla 2: Complejos de la CRM y sus constituyentes. Tabla 3: Subunidades codificadas en el ADNmt y figura 4: mapa genético del ADNmt. .

Tabla 1. Proteínas de la CRM codificadas por el ADNn o el ADNmt:

	CI	CII	CIII	CIV	CV
ADNmt	7	0	1	3	2
ADNn	~39	4	10	10	~14
Proteínas de ensamblaje	~11	~2	~9	~30	~33

Aunque no se conoce en su totalidad la estructura de la CRM, cualquier déficit enzimático que afecte a las vías metabólicas mencionadas afectará al metabolismo

celular. Una consecuencia directa de ello será la limitación en la cantidad de ATP intracelular disponible. También se producirán otro tipo de efectos metabólicos. Entre ellos, una marcada alteración del metabolismo de los carbohidratos y de la β -oxidación.

Como consecuencia de ello, será posible encontrar un incremento en los ratios lactato/piruvato y β -OH butirato/acetoacetato y una elevación secundaria en plasma de niveles de lactato (2). Por eso, son utilizados en el diagnóstico de las EM.

La CRM es una fuente estudiada de especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente en los complejos I y III. Se está estudiando que las especies ROS puedan tener funciones en la regulación de la biogénesis mitocondrial. Sin embargo, a pesar de que la mitocondria posee enzimas, como la superóxido dismutasa, para procesar estas especies ROS una cantidad excesiva de ROS puede dañar la membrana lipídica de la mitocondria, sus proteínas y sus ácidos nucleicos (1).

3.1.3. ADN mitocondrial y ADN nuclear

La mitocondria posee su propio sistema genético con las herramientas necesarias para su mantenimiento y expresión (replicar, transcribir y traducir su información genética). El ADNmt codifica 13 proteínas que forman parte de los complejos mutienzimáticos del sistema OXPHOS (figura 1 y tabla 1). El resto de las proteínas, que forman el sistema OXPHOS y la mitocondria, están codificadas en el ADNn. Por lo tanto, “La biogénesis de este sistema constituye un caso único en la célula, ya que se requiere la expresión coordinada de dos sistemas genéticos” (3): el nuclear y el mitocondrial.

El ADNmt es una molécula circular compuesta por 16569 pares de bases (37 genes). El ADNmt carece de intrones (ver en anexos la figura 4 donde se representa el mapa genético del ADNmt (3) y en la tabla 2. se resumen los complejos de la CRM con los genes mitocondriales y en la tabla 3. se indican las subunidades que forman la CRM codificadas en el ADNmt). El ADNmt contiene la información necesaria para codificar: 22 ácidos ribonucleicos de transferencia (ARNt), 2 ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr) y 13 péptidos todos componentes de la CRM (en el sistema OXPHOS complejos CI, CIII, CIV y CV) (3).

El ADNn dedica más de 45 genes para el resto de los componentes de la CRM (e.g. complejo II está codificado por completo por ADNn) y la síntesis e importación de la mayor parte de las más de 1500 proteínas (casi un 90%) necesarias para el funcionamiento de la mitocondria. Las proteínas codificadas por el ADNn se traducen en los ribosomas del citoplasma y posteriormente se transportan a las mitocondrias. Las proteínas codificadas por el material genético mitocondrial lo hacen en los ribosomas mitocondriales.

3.1.4. Herencia mitocondrial

El sistema genético mitocondrial presenta unos caracteres genéticos que lo diferencian del ADNn:

- 1- *Herencia materna*: el ADNmt se hereda por vía materna con un patrón vertical no mendeliano.
- 2- *Poliplasmia*: el número de moléculas de ADNmt varía entre unas 1.000 y 10.000 copias por célula, dependiendo del tejido, con 2 a 10 moléculas de ADNmt por mitocondria.
- 3- *Heteroplasmia*: cuando existe una mutación en algunas de 2 a 10 moléculas de ADNmt y coexisten moléculas normales y moléculas mutadas. En general, todas las mitocondrias de un individuo normal presentan moléculas de ADNmt iguales, es decir, son individuos homoplásmicos.
- 4- *Segregación mitótica*: durante la división celular se produce una segregación replicativa, de modo que las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas. La consecuencia de este proceso es que la proporción de moléculas mutadas puede ser diferente entre tejidos, entre células de un mismo tejido e incluso modificarse a lo largo del tiempo.
- 5- *Efecto umbral*: la proporción entre moléculas de ADNmt normales y mutadas determina el fenotipo de la enfermedad. Si es muy pequeño ese porcentaje de ADNmt mutado se produce una compensación por parte de las moléculas normales suficiente para cubrir la demanda del ATP. Si el número de copias de ADN mutado sobrepasa un porcentaje determinado, la producción de ATP estará por debajo de los mínimos necesarios para el funcionamiento del tejido y se desarrollará la enfermedad. Las diferentes necesidades energéticas de los tejidos, hacen que este nivel pueda ser diferente en cada uno de ellos.

Hay que tener en cuenta que las proteínas mitocondriales codificadas en el ADNn siguen un patrón de herencia mendeliano. Por lo tanto, es posible encontrar EM por herencia paterna.

El ADNmt muta con más facilidad que el ADNn. Se está estudiando como etiología de esas mutaciones a las especies ROS. El ADNmt se encuentra próximo a la CRM donde hay gran cantidad de especies ROS que podrían dañar la membrana lipídica, las proteínas o los ácidos nucleicos (1). Esto hace que la tasa de mutación espontánea del ADNmt sea mayor en comparación a la tasa de mutación espontánea del ADNn.

Los individuos afectados de una EM suelen ser a menudo portadores de una mezcla de ADNmt salvaje y una proporción de ADNmt mutado, es decir, son heteroplásmicos. Niveles elevados de ADNmt mutado juegan un papel importante en la presentación de algunas EM.

3.2.ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las enfermedades mitocondriales (EM) son enfermedades metabólicas multisistémicas debidas a defectos en el funcionamiento de la CRM que pueden ser heredadas o adquiridas. Algunos autores, incluyen en el término de EM alteraciones en otros procesos metabólicos de la mitocondria. En esta revisión, sólo se considera EM a las causadas por defectos del sistema OXPHOS.

Aproximadamente, las EM tienen una incidencia en niños de 6,2/100.000 nacimientos vivos. Pero su incidencia en adultos se estima en 1 de 4.300, incluyendo alteraciones de ADNn y ADNmt, se encuentran alteraciones en el ADNmt en un 75% de los individuos afectados (4).

La clínica tiene un espectro muy amplio de síntomas. Pueden presentar un solo órgano afectado o varios. También se sabe que la aparición de los síntomas puede ser gradual y que la disfunción se presente a lo largo de los años. Al afectar a diferentes sistemas del organismo necesitan de una evaluación multidisciplinar. Hasta el momento, el tratamiento es solo sintomático.

3.2.1. Clasificación de las enfermedades mitocondriales

El estudio de las EM comenzó en 1959 cuando un endocrinólogo sueco, el doctor Rolf Luft, y su equipo, describieron el caso de una mujer joven con hipertiroidismo, hiperhidrosis y gran pérdida de peso con ingesta calórica alta. Una biopsia muscular reveló un desacoplamiento en el funcionamiento de la CRM (5).

Desde entonces, se han descrito más de 150 síndromes mitocondriales (5). A la hora de clasificarlos se suelen tener en cuenta aspectos bioquímicos, genéticos y clínico-fenotípicos. Pero una clasificación que unifique todos los aspectos se hace difícil debido a los siguientes motivos (6):

- 1- Una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con fenotipos clínicos diferentes.
- 2- Un mismo fenotipo clínico puede ser debido a anomalías bioquímicas o moleculares diferentes.
- 3- No hay correlación entre la severidad de la afectación clínica y el déficit bioquímico.
- 4- Un órgano bioquímica y molecularmente afectado, aunque clínicamente silente en un momento determinado, puede manifestar su disfunción con la evolución del proceso.
- 5- Continuamente se están descubriendo nuevas expresiones clínicas y nuevas bases genético-moleculares de las EM.

Como la clasificación de las EM da lugar a tablas muy extensas, se han incluido en el apartado de anexos. En la tabla 3 se clasifican las EM en cinco tipos según la base bioquímica de la alteración: defectos de transporte de substrato, defectos de la

utilización del sustrato, defectos del ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs), defectos de la cadena respiratoria y defectos del acoplamiento fosforilación -oxidación.

Igualmente extensa es la clasificación genética de las EM. De manera simplificada tenemos dos posibles orígenes del defecto genético: mutaciones en el ADNmt y ADNn. En la tabla 5 y tabla 6 se incluye una clasificación abreviada de los defectos genéticos de las EM. Se han descrito más de 200 mutaciones en el ADNmt que pueden ser: mutaciones puntuales, reorganizaciones o deleciones múltiples. Habitualmente, se suele denominar EM “primarias” a las causadas por mutaciones en el ADNmt. Defectos en la estructura de los complejos de la CRM, en especial del CII, causados por mutaciones en el ADNn quedarían entre los dos conceptos de primaria y secundaria. Porque no son defectos del ADNmt ni es necesario que afecten a la estabilidad del ADNmt, pero aún así el funcionamiento de la CRM se ve comprometido.

Por otro lado, se puede denominar EM “secundarias” a las causadas por defectos que indirectamente comprometen el genoma mitocondrial, pero no son por una mutación en el ADNmt. Son aquellas mutaciones que afectan indirectamente a la estabilidad genética del ADNmt por una mutación nuclear, que altera alguna proteína necesaria para la replicación, la transcripción o en general el mantenimiento del genoma mitocondrial. Como la comunicación entre los dos sistemas genéticos es tan estrecha, las EM “secundarias” comparten muchas características con las “primarias”. Como sufrir el efecto umbral o el de la heteroplasmia.

3.2.2. Fenotipos característicos

LHON de sus siglas en inglés “*Leber's Hereditary Optic Neuropathy*” (neuropatía hereditaria de Leber). Está enfermedad es causada por mutaciones puntuales en el ADNmt, alteraciones de los genes: ND1, 4, 4L o ND6. Se relaciona a mutaciones homoplásmicas en algunos de esos genes mitocondriales (5,7). Suele generar una pérdida de visión central subaguda en adultos jóvenes, sobre todo hombres (7).

MELAS las siglas del inglés “*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*” (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica). Es el síndrome mitocondrial mejor definido clínicamente. Se suele diagnosticar en pacientes menores de 40 años con episodios de accidentes cerebrovasculares. Suele deberse a mutaciones puntuales en el ADNmt en una gran variedad de genes. Se han descrito mutaciones en ND1, ND5 o en ARNs de transferencia mitocondriales entre otras. La heteroplasmia parece guardar relación con la variedad de la clínica que encontramos en individuos con MELAS. Episodios semejantes a ictus suceden en un grupo de individuos con MELAS y no en todos ellos. Por otro lado, el efecto umbral también hace variar las manifestaciones clínicas entre los pacientes con MELAS. Los individuos portadores de la mutación A3243G expresan diferentes tipos de síndromes o patologías: síndromes de diabetes y sordera aislados, cardiomiopatía aislada o miopatía ocular, cuando la cantidad de ADNmt mutado sobrepase el umbral patogénico de cada tejido (1,7,8).

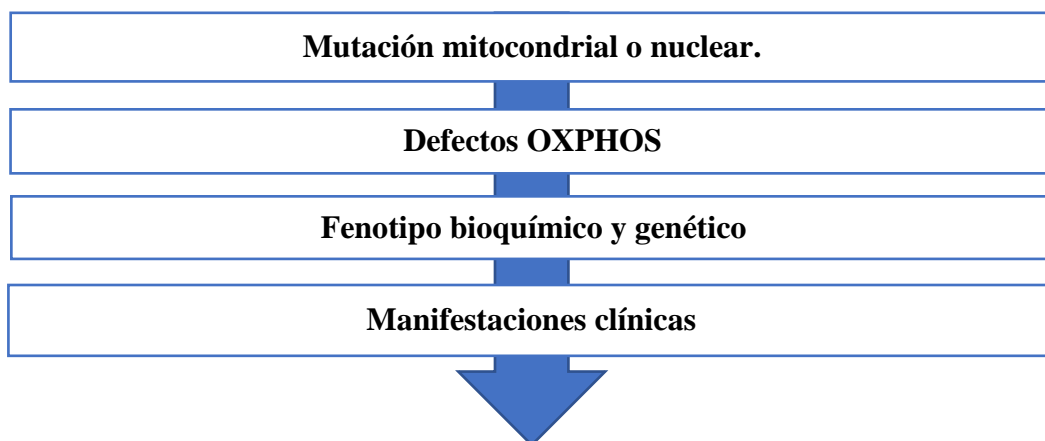
MILS y NARP y sus traducciones respectivas “*Maternally Inherited Leigh Syndrome*” (Síndrome de Leigh de herencia materna) y “*Neuropathy, Ataxia and Retinitis*

Pigmentosa” (Neuropatía con ataxia y retinitis pigmentaria), son el resultado de la misma mutación T8993G en el gen de ADNmt que codifica la subunidad 6 de la ATP sintetasa. Si esta misma mutación aparece en más del 90% de las moléculas de ADNmt resulta en un síndrome MILS, pero si se encuentra entre el 70% al 90% de las moléculas de ADNmt se manifiesta como NARP. El síndrome de Leigh también puede ser debido a mutaciones del ADNn (7).

KSS “*Kearns-Sayre Syndrome*” (Síndrome de Kearns-Sayre) caracterizado por oftalmoplejía externa progresiva (OEP), retinitis pigmentaria e inicio antes de los 20 años de edad. Con otros rasgos comunes adicionales que incluyen sordera, ataxia cerebelar y bloqueo cardiaco. La proporción de moléculas de ADNmt mutado puede cambiar con la edad; e.g. el ADNmt con deleciones se incrementa con la edad en los tejidos de los pacientes con KSS.

MNGIE “*Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy syndrome*” o síndrome de encefalopatía mioneurogastrointestinal. Es un ejemplo de una EM “secundaria”. Se hereda de forma autosómica recesiva y está causado por mutaciones en el gen TYMP, que codifica una proteína implicada en la fosforilación de la timidina. Estas mutaciones conducen a la anulación completa de la actividad enzimática de esta proteína, la acumulación de timidina y deoxiuridina en los líquidos y tejidos biológicos, así como a un desequilibrio en la replicación y la reparación del ADNmt, que provoca múltiples deleciones y en ocasiones una depleción parcial.

Este trabajo, se centra en los posibles biomarcadores bioquímicos que ayuden al diagnóstico de las EM. Para más información sobre los aspectos genéticos de estas enfermedades y sus mutaciones se puede consultar MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. <http://www.mitomap.org>, 2019 (9).



3.2.3. Clínica de las enfermedades mitocondriales

La característica principal de las enfermedades mitocondriales es la heterogeneidad en sus manifestaciones, condicionado por la heteroplasmia, segregación mitótica y efecto umbral. La expresión de una enfermedad mitocondrial estará ligada a la proporción de ADNmt salvaje y mutado, es decir, su heteroplasmía y condicionada por el umbral del

tejido que esté afectado, ya que según las necesidades del metabolismo oxidativo del tejido afectado, se expresará la disfunción (6).

En general, las EM tienen una afectación multisistémica y normalmente los tejidos más afectados son los que consumen más energía: cerebro y músculo. Sin embargo, la gran ubicuidad de la fosforilación oxidativa hace que se manifiesten multitud de síntomas diferentes, como se pueden observar en la figura 2.

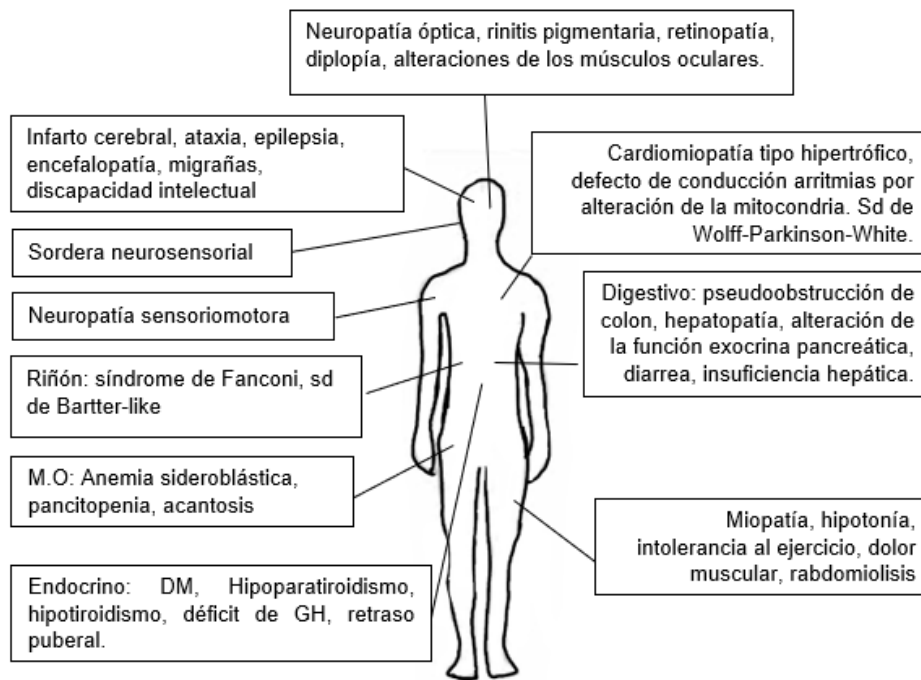


Figura 2. Manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales.

Se debe sospechar una disfunción mitocondrial cuando se asocien inexplicablemente una combinación de síntomas neuromusculares, un curso progresivo, y que afecte a órganos o tejidos que no parecen estar relacionados. En anexos, se incluye en la tabla 7 una aproximación a los principales signos y síntomas de las EM relacionados con la edad de presentación junto con los síndromes característicos con los que se relaciona esa presentación.

Aunque existen síndromes que han dado nombre a algunas EM, en muchas ocasiones la asociación de síntomas y signos se modifica a lo largo del proceso. No son homogéneos en todos los enfermos. Incluso los fenotipos más frecuentes por mutación en el ADNmt sufren variaciones en función del efecto umbral, de la heteroplasmia y de la segregación mitótica además de fenómenos ambientales.

3.2.4. Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta primero en la sospecha clínica: anamnesis y exploración física y está apoyado inicialmente en los resultados de exploraciones complementarias generales: campimetría o fondo de ojo, entre otras. Más adelante, se necesitan pruebas específicas de disfunción mitocondrial, como pruebas genéticas o un perfil bioquímico.

Se debe realizar una *historia clínica detallada*, con antecedentes personales y familiares, los antecedentes familiares maternos de talla baja, sordera y migrañas son sugestivos de disfunción mitocondrial (6).

Seguidamente, se debe realizar una *exploración física completa y un manejo multidisciplinar*. Se deben evitar pruebas innecesarias y realizar los estudios cuantos estrictamente necesarios. Entre los estudios complementarios se encuentran:

1) *Las exploraciones complementarias* buscan apoyar el diagnóstico aportando datos sobre las disfunciones que presenta cada paciente afectado por un síndrome mitocondrial. Se incluyen: examen de fondo de ojo, agudeza visual, campimetría, motilidad ocular, electroencefalograma (EEG), estudios neuro-fisiológicos, potenciales evocados auditivos, potenciales somatosensoriales, potenciales evocados visuales, electroretinograma, electromiograma (EMG) y estudio electroneurográfico entre otros estudios según la disfunción orgánica sintomática o que se sospeche relacionada con la enfermedad mitocondrial posible (2,10).

2) *Pruebas de neuroimagen*: tomografía computarizada (TC) cerebral, resonancia magnética (RM) cerebral, RM espectroscópica. Señales hiperintensas bilaterales en los núcleos de la base son típicas del síndrome de Leigh; lesiones tipo infarto en los hemisferios cerebrales posteriores están presentes en el MELAS, mientras que señales difusamente anormales de la sustancia blanca cerebral se visualizan en el KSS. Las calcificaciones de los ganglios de la base son comunes en MELAS y KSS (6). Otros aspectos sobre pruebas de imagen en EM se han encontrado en los trabajos: (11–13).

3. *El estudio metabólico inicial* se orientará a la demostración de una alteración en el estado de oxidorreducción:

- Determinación de ácido láctico y pirúvico en sangre.
- Relación hidroxibutirato/acetoacetato.
- Concentración plasmática de carnitina y sus fracciones.
- Cuantificación de aminoácidos en sangre.
- Ácidos orgánicos en orina (AOO).

Cada tejido tiene una manera individual de responder al déficit de la CRM. Si existen problemas en el sistema OXPHOS se generan metabolitos o moléculas que pueden acumularse en el torrente sanguíneo, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) etc. La determinación en plasma de lactato, piruvato, carnitina y sus fracciones y creatinina (Cr),

creatinin kinasa (CK) y AOO se puede utilizar en el diagnóstico de sospecha de enfermedad mitocondrial.

I) *Lactato y piruvato*: El lactato es un ácido hidrocarboxílico que se usa como marcador de isquemia. El lactato se obtiene del piruvato. De la glucosa y la alanina se obtiene el lactato. (e.g. glucolisis). El piruvato (figura 3) puede entrar en la mitocondria para la fosforilación oxidativa o puede metabolizarse en lactato. Cuando la célula no tiene suficiente oxígeno (e.g. durante el ejercicio) o hay una disfunción severa de la fosforilación oxidativa en la mitocondria (e.g. defectos del sistema OXPHOS), el lactato se acumula (11).

II) *Creatinina y creatinina quinasa Cr/CK*: participan en la homeostasis energética de la célula, e.g. en el tejido muscular. Durante la contracción el músculo consume ATP y la CK cataliza la refosforilación del ADP para formar ATP, usando fosfocreatina (PCr) como reservorio de la fosforilación (11).

III) *Aminoácidos*: se pueden cuantificar en plasma o suero, orina, y líquido cefalorraquídeo. La alanina elevada en sangre y/o LCR se suele encontrar en los déficits de la piruvatodeshidrogenasa (PDH). La mayoría de las EM no suelen sufrir una variación del perfil normal de los aminoácidos. En casos concretos, parece ser útil si la enfermedad mitocondrial se asocia con tubulopatías (11).

IV) *Carnitina*: un incremento en la forma estratificada con descenso de la forma libre puede reflejar un déficit en el metabolismo intramitocondrial de los ácidos grasos (6).

V) *Relación hidroxibutirato/acetoacetato*: indica el estado redox intramitocondrial; su elevación puede indicar disfunción mitocondrial (6).

VI) *Ácidos orgánicos cuantificados en orina (AOO)*: pueden indicar si hay presencia de hiperacidemia, por la existencia de aciduria dicarboxílica (2,6).

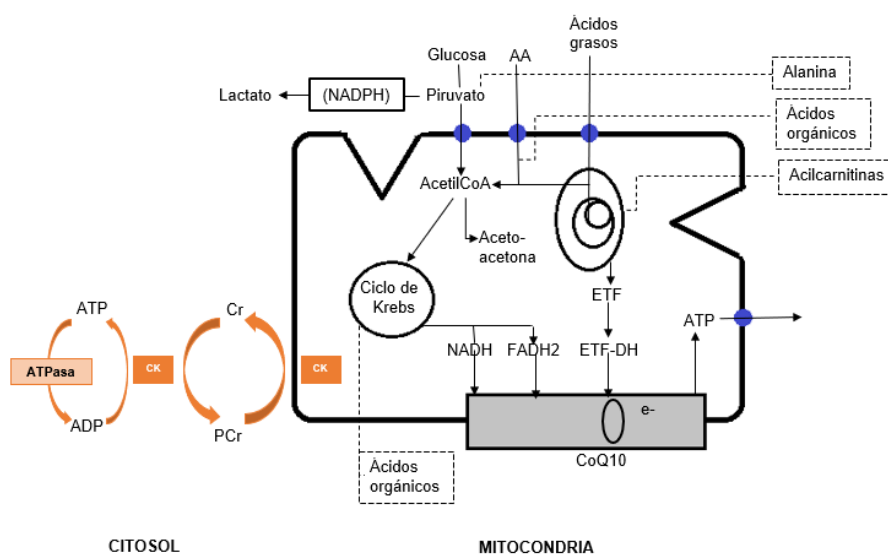


Figura 3. Metabolismo mitocondrial y moléculas usadas como biomarcadores. Cr: creatinina; PCr Fosfocreatina; CK, creatinina quinasa; CoQ10: coenzima Q10; AA: aminoácidos; ETF flavoproteína transportadora de electrones; ETF-DH: ETF deshidrogenasa.

Las moléculas citadas previamente, aunque útiles para la sospecha del diagnóstico de las EM no son específicas, y tampoco se pueden utilizar para descartar un déficit mitocondrial. Por eso son necesarias otras pruebas para confirmar el diagnóstico.

En la figura 3 se esquematizan las vías metabólicas que tienen lugar en la mitocondria y las moléculas que se usan de biomarcador de enfermedad mitocondrial dado que sus niveles en plasma se pueden ver alterados al aparecer una disfunción en la CRM.

4) *Pruebas de confirmación diagnóstica*: demostrar el déficit enzimático y despistaje genético molecular.

- Estudios morfológicos e histoenzimático.
- Microscopia electrónica.
- Estudio bioquímico (en biopsia muscular).
- Estudio genético.

Estos problemas en el diagnóstico son transversales para todos los profesionales que trabajan con EM, desde pediatras hasta especialistas en bioquímica o genética mitocondrial. Por ello, muchos de los pacientes pasan por el proceso cruento de la biopsia muscular para el diagnóstico.

La biopsia muscular se usa para la evaluación funcional del sistema OXPHOS mediante la medida de la actividad de enzimas que participan en la CRM. Sigue siendo el pilar fundamental del diagnóstico, aporta mucha información. Pero es una técnica cruenta e invasiva que en ocasiones no garantiza el diagnóstico ni lo descarta. Los hallazgos histológicos que se buscan como las fibras rasgadas rojas “*ragged-red*” y/o fibras musculares Cyt *c* negativas solo se encuentran en algunos pacientes con enfermedad mitocondrial. Sin embargo, aunque se encuentren esos hallazgos, no son específicos, ya que algunas miopatías inflamatorias también pueden tener biopsias musculares compatibles (14). Además, algunas de las EM no muestran clínica muscular y, habitualmente en pacientes jóvenes, sobre todo en niños, la clínica muscular se presenta a lo largo de los años (11).

Como se ha expuesto anteriormente, las EM necesitan un método diagnóstico fácil, específico y lo menos cruento posible. Esto ayudaría a los investigadores a la hora de identificar a los pacientes con enfermedad mitocondrial en los posibles ensayos clínicos futuros en busca de tratamientos eficaces. Incluso permitirían monitorizar el progreso de la enfermedad o la respuesta a un determinado tratamiento. Varias corrientes de investigación se centran en buscar un marcador biológico específico de EM que ayude a diagnosticar estas enfermedades.

Un *marcador biológico o biomarcador*: es una característica que se puede medir objetivamente y evaluar como un indicador de la actividad normal, patológica o de la respuesta a un fármaco.

Podemos clasificar a los biomarcadores en: biomarcadores que reflejen la presencia o ausencia de una enfermedad que puede indicar su gravedad y biomarcadores de respuesta a fármacos para indicar si el fármaco origina una mejoría o no.

El biomarcador ideal es aquel que podemos obtener de forma sencilla. En muestras de sangre, orina o el aire exhalado. Uno subideal sería el obtenido en LCR, músculo, hígado o corazón que requiere por tanto un proceso más invasivo para su obtención. Tradicionalmente, en las EM, los biomarcadores inespecíficos como el piruvato, el lactato, la CK... han sido utilizados cuando se sospechaba enfermedad mitocondrial una vez descartaban otras posibilidades. Dada la complejidad clínica, bioquímica y genética que presentan estas enfermedades, un biomarcador específico puede ser muy difícil de encontrar y se está considerando la necesidad de encontrar una huella biológica, es decir, el conjunto de algunos marcadores, traducción del inglés “*biosignature*”, para el diagnóstico de las EM en lugar de uno solo (11).

En la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos, las investigaciones sobre biomarcadores aportan datos de los marcadores inespecíficos, por si pudiesen ser útiles combinados con otros para formar una biohuella de identificación e investigaciones en busca de nuevas moléculas. En este contexto, se encuentran las investigaciones sobre las citoquinas: factor de crecimiento fibroblástico 21, de sus siglas en inglés FGF21, y el factor de diferenciación de crecimiento 15, GDF15.

Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21)

El FGF21 es una proteína que regula la función de otras células, es decir, una citoquina similar a una hormona. Pertenece a la superfamilia de factores de crecimiento fibroblástico. Sus iniciales vienen del inglés “*Fibroblast Growth Factor 21*”. La biología del FGF21 es intrínsecamente complicada. Esto se debe a la diversidad de sus funciones en diferentes órganos estudiados. Parece que puede actuar de factor autocrino, paracrino o endocrino (15). Se describió como potencial biomarcador de EM cuando se encontró una correlación entre su concentración en suero y las miopatías mitocondriales (16). El FGF21 presente en suero humano es principalmente de origen hepático, pero también se expresa en los adipocitos, miocitos y páncreas (17).

Algunos autores han descrito un aumento del FGF21 en los miocitos durante la insuficiencia cardiaca activando vías metabólicas antioxidativas (18). También se ha indicado su aumento en pacientes con patologías severas (19). Sin embargo, la relación de FGF21 y su implicación como mediador en la respuesta de adaptación al estrés celular, vía de respuesta al estrés o ISR-ATF4 de sus siglas en inglés “*Integrated Stress Response*” a través de ATF4 “*Activating Transcription Factor 4*”, no está completamente aceptada (20). Algunos estudios descartan la participación de FGF21 en la respuesta de las células musculares cuando responden al estrés (21).

Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15)

El GDF15 también es una citoquina de la superfamilia de factor de crecimiento beta (TGF-beta) recibe las siglas por su denominación en inglés “*Growth differentiation factor 15*” (GDF15). Se expresa en placenta, hígado, riñones, pulmones, páncreas y próstata (11). Tiene un papel esencial en la regulación de las respuestas celulares al estrés y la inflamación y está involucrado en la supresión de la inflamación en la primera parte del embarazo, en el cáncer o en las enfermedades cardiovasculares (11).

Además, se expresa en plexo coroideo como potente factor neurotrófico para neuronas motoras y sensitivas (16). Al igual que para FGF21, su función metabólica no está completamente descrita. Parece que GDF15 se eleva por activación del ATF4. El ATF4 es un gen que se activa cuando aparece estrés celular (22).

4. DISCUSIÓN

Las investigaciones de biomarcadores para EM son recientes. Entre sus objetivos se encuentran: la búsqueda de nuevas moléculas que sirvan de biomarcador de patología mitocondrial y de analizar las existentes.

Un biomarcador diagnóstico es cualquier característica cuantificable que indica actividad patológica. Para esta revisión bibliográfica se centró la búsqueda en los biomarcadores para EM cuantificables en sangre, orina o LCR, piruvato, ratio lactato/piruvato, CK, aminoácidos, ácidos orgánicos, carnitinas y citoquinas circulantes.

La determinación de lactato, piruvato, CK, aminoácidos, carnitinas y AOO, carecen de precisión diagnóstica, y por sí sola, su cuantificación no sirve para diagnosticar una enfermedad mitocondrial (8). Aunque son biomarcadores que se obtienen de forma no cruenta, no todas las EM presentan afectación de los músculos, miocardio o cerebro y si la tienen, puede no haberse desarrollado en el momento de la prueba diagnóstica.

Sin embargo, para demostrar la presencia de hiperlactacidemia verdadera e iniciar el diagnóstico diferencial, si son útiles las determinaciones de CPK, CoQ10 alfa-tocopherol, urato, amonio, biotinidasa, alanina, y carnitina en plasma o suero además de un análisis de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina (2).

Tabla 2: Biomarcadores incluidos en el diagnóstico de enfermedades mitocondriales.

Marcador	Muestra	Utilidad diagnóstica de EM	Problema
Lactato	Plasma o suero, LCR, orina	En las EM se suele encontrar acidosis láctica para mantener la producción de ATP.	En el LCR puede estar aumentado por otros procesos como infecciones, convulsiones, ictus entre otros. La muestra puede alterarse fácilmente. Alteraciones hepáticas y del equilibrio ácido base suelen invalidar los resultados.
Lactato/piruvato		El aumento se interpreta como un cambio del estado celular redox. Puede ayudar a distinguir entre patrones bioquímicos de las EM entre las que tienen la deficiencia de PDH o PC donde está normal o descendido. Y los defectos de los CI y CIV donde está aumentado.	
CK, CoQ10, alfa-tocopherol, urato, amonio, biotinidasa	Plasma, suero	Primera fase del estudio permite confirmar presencia de hiperlactacidemia verdadera (2) Acidemia láctica y aumento de CK sugestivo de deficiencia de TK2.	Hay otros procesos que se manifiestan con una hiperlactidemia como déficit de biotinidasa, acidemias orgánicas...
AA (alanina, citrulina...)	Plasma o suero Orina	Algunas cuantificaciones permiten orientar el diagnóstico diferencial.	Se necesita de un diagnóstico previo de EM. Necesita de estudios complementarios.
Ácidos orgánicos	orina	Determinar hiperacidemia verdadera.	
Carnitina (libre, total y Acilcarnitinas) Cuerpos cetónicos	Plasma o suero	Primera fase del estudio para determinar el fenotipo bioquímico.	

4.1.LACTATO, PIRUVATO Y EL RATIO LACTATO/PIRUVATO

El signo bioquímico fundamental de las EM es la hiperlactacidemia. La mayoría de los defectos oxidativos de la mitocondria se caracterizan por un aumento en sangre o en el LCR del lactato. Y se suele interpretar como un cambio del estado redox de la célula. (23). Se asocia un aumento de la proporción de lactato/piruvato con defectos de la CRM, mientras que si ese ratio se encuentra normal o disminuido se asocia a defectos de la piruvato carboxilasa (PC) o a un déficit de PHD.

Investigaciones alrededor de la deficiencia de PHD han encontrado que este ratio no suele presentar un valor por encima de 25. En cambio, en las EM con afectación de la CRM es de más de 25 (24) y ese ratio se ha encontrado elevado en el plasma de los pacientes y en los fibroblastos de la piel (23).

Pero ninguno de estos metabolitos es específico. Se ven resultados alterados del lactato en sangre o LCR cuando el paciente sufre convulsiones o cuando la muestra no procesada de manera inmediata. Además, se sabe que en el LCR el lactato se acumula si hay infecciones, infartos, inflamación o convulsiones. Por lo que, por sí solo no tiene valor diagnóstico como biomarcador (11).

4.2.Cr/CPK

Las EM que se presentan con afectación muscular debida a una deficiencia en la producción de energía pueden presentar aumento de la secreción de CK. De nuevo, no será específico pero puede sumar en el diagnóstico. En el trabajo de investigación de Shaham et al. (25), se hace referencia a los hallazgos sobre la secreción de CK y enfermedades de la CRM. Se aplicó un perfil de 32 metabolitos, y su secreción se vio alterada si se inhibe la CRM en células musculares en cultivo. En el estudio, se observó que la concentración de Cr se elevaba en dos cohortes independientes de pacientes con un resultado estadísticamente significativo. Resaltan que el resultado con la Cr era más significativo que sus resultados con lactato y alanina. Concluyen que la concentración de Cr y CK en sangre podría ser parte de una huella biológica de EM para identificar disfunción mitocondrial (25).

Otro trabajo más reciente, Steele et al. (12), sigue la misma línea de pensamiento: lactato, CK, piruvato o lactato por sí solos no sirven de diagnóstico por su baja sensibilidad y especificidad. Pero creen en el potencial de incluir estas moléculas en el desarrollo de huellas biológicas como biomarcadores de EM y para valorar la progresión de estas enfermedades (12).

Pero sí que hay un beneficio al cuantificar CK en el caso de un déficit de timidina quinasa 2 (TK2). El déficit de TK2 cursa con CK aumentada e hiperlactacidemia, por lo que tras una primera determinación de CK y lactato se puede determinar la timidina en sangre para el diagnóstico de MNGIE (2,11).

4.3. AMINOÁCIDOS

La cuantificación de aminoácidos por sí sola no muestra una correlación significativa con las EM, pero si es útil para diferenciar entre distintas patologías (11). Cuantificar la concentración de citrulina puede identificar un MILS o MELAS y otros defectos definidos.

Determinar un baja concentración de citrulina, puede orientar hacia defectos del CV debido a mutaciones en los genes ATPasa 6 y 8 relacionadas con NARP, MILS (26), o con MELAS (27), entre otras EM.

Determinar una elevada concentración de citrulina puede orientar más hacia defectos de la PC (28).

Como ninguno de ellos es un biomarcador sensible y específico varios grupos de investigación se dedican a buscar nuevos biomarcadores.

4.4. CITOQUINAS

Las citoquinas FGF21 y GDF15 han aparecido recientemente en la investigación de los biomarcadores de EM (Kajiyama et al. (29); Suomalainen et al. (30); Davis et al. (31); Kalko et al. (32); Fujita et al. (33); Yatsuga et al. (22)).

Se referencia por primera vez a FGF21 como posible biomarcador en el trabajo de Suomalainen et al. (30), en el cual se analizó la concentración en suero de FGF21 en 67 pacientes con trastornos neurológicos debidos a enfermedad mitocondrial (41 adultos y 26 niños), 32 controles enfermos pero por una etiología distinta a la mitocondrial y 74 controles sanos. Se encontró una elevación en las concentraciones de FGF21 en los sujetos enfermos con EM que se manifestaban con miopatías, resaltando un nivel significativo superior a los biomarcadores convencionales (e.g. piruvato, lactato/piruvato o CK) (30).

De manera preliminar en estudios de Suomalainen (14) y Soumalainen et al. (30), FGF21 parecía correlacionarse con la progresión y severidad de la enfermedad mitocondrial, pero esto no ha seguido apareciendo en otros trabajos con cohortes donde individuos presentaban la mutación m3243AG (34).

En las investigaciones de Lehtonen et al. (35), se describe FGF21 como biomarcador de defectos de traducción y mantenimiento del ADNmt y por deleciones primarias o secundarias que afecten al ADNmt que se manifiesten con clínica muscular. Parece que FGF21 diferencia miopatías mitocondriales de las no mitocondriales. Con sus hallazgos establecen que concentraciones de FGF21 y GDF15 elevadas se relacionarían con miopatías mitocondriales y puede servir para el diagnóstico diferencial con otro tipo de miopatías no mitocondriales. Esta estrategia podría ser útil previamente a proceder a un análisis más cruento, como una biopsia muscular, o en caso de no disponer de un laboratorio con capacidad para realizar análisis genéticos (36). Pero según sus resultados, una concentración normal de FGF21 no excluye el diagnóstico de un defecto estructural en la CRM (35).

Sin embargo, FGF21 es un biomarcador controvertido aún en vías de investigación. Muchas de las desventajas del FGF21 están siendo estudiadas, la mayoría hacen referencia a que solamente se encuentra aumentado en EM con patología muscular activa. Otras desventajas están relacionadas con el desconocimiento de su activación y función. Algunos autores han investigado la función antioxidante de FGF21. Planavila et al. (18) establecen que FGF21 regula de manera autocrina genes involucrados en vías antioxidantes para prevenir la formación de especies ROS en el corazón (18). En otras investigaciones se estudió la función de FGF21 durante el estrés celular y su posible papel en la vía ISR-ATF4. En la investigación de Thiessen et al. (19), se encontró una elevación de FGF21 en suero durante situaciones de estrés en pacientes, que requerían medidas de resucitación, e.g. unidad de cuidados intensivos (UCI). En los pacientes en UCI, graves, la concentración de FGF21 en suero se encontraba elevada; cuando se trataba la hiperglucemia que sufrían, FGF21 disminuía su concentración. Estos efectos se atribuyen a daño mitocondrial y a una alteración de la respuesta al estrés celular por la vía ISR-ATF4 (18). En otras investigaciones, estudian el papel de FGF21 como factor protector contra la obesidad y la resistencia a la insulina a través de la vía PERK-eIF2 α -ATF4. Se ha observado que la metformina, un antidiabético oral, inducía estrés celular a través de PERK-eIF2 α -ATF4 (37). También se está estudiando la relación de FGF21 con cáncer, obesidad, enfermedad renal o diabetes (38).

Por otro lado, algunas investigaciones ponen en duda toda asociación con FGF21 y la reacción de estrés mitocondrial. En sus investigaciones han encontrado que en la reacción mitocondrial al estrés de las células musculares no interviene FGF21 (21).

Aunque parece que FGF21 podría incluirse en la biohuella de EM, con la desventaja de que sólo podría identificar las EM con afectación del musculo esquelético. No parece servir para identificar pacientes con EM sin miopatía, donde FGF21 puede ser normal (8). Además, debido a que se relaciona con una gran cantidad de procesos. No parece ser un biomarcador específico de EM, porque pierde precisión. Y algunas investigaciones lo descartan completamente. Todas las investigaciones están de acuerdo en que se necesitan de estudios con mayor número de pacientes.

GDF15 parece un biomarcador más específico y sensible. Se propuso como biomarcador de EM, por primera vez, en un artículo de investigación de la deficiencia timidina quinasa o TK2 humana en músculo esquelético (32).

Resultados de varias investigaciones lo señalan como mejor biomarcador que FGF21 (22). En ese primer trabajo de Kalko et al. (32), sobre la deficiencia de TK2, atribuyen que GDF15 parece servir de indicador de enfermedad mitocondrial sin tener en cuenta el fenotipo de la misma, mientras que FGF21 lo encuentran más sensible si las manifestaciones musculares están presentes (32).

En las investigaciones de Yatsuga et al.(22), se comparan los niveles en suero de GDF15 y FGF21 en 48 pacientes con EM y 146 controles en Japón. Con sus medidas establecen que el GDF15 puede ser un biomarcador sensible para el diagnóstico y/o monitorización de la progresión de EM en adultos y niños. Y estar por encima en

sensibilidad y especificidad a FGF21. La combinación de ambos biomarcadores podría ser prometedora ya que la detección de ambos incrementa la precisión individual de cada uno como biomarcador (16).

En el estudio de Yatsuga et al (22), una de las limitaciones que señalan de FGF21 es que sus niveles de concentración en plasma parecen verse alterados por caquexia en niños con progeria. Además, al no conocer por completo las funciones que desempeña FGF21 en humanos, creen necesario conocer más sobre su función para establecer conclusiones más fiables sobre su validez como biomarcador de EM (22). También contemplan que GDF15 puede ser útil para distinguir entre enfermedades con manifestaciones clínicas parecidas a las EM, como neuritis óptica o encefalitis límbica. (22). En sus datos han encontrado relación cuantitativa entre la progresión o mayor gravedad de la enfermedad con una mayor concentración de GDF15 de los pacientes que sufrían LS (Síndrome de Leigh). Estos pacientes estaban en cama y eran alimentados con tubo. Otros pacientes con síntomas más severos, similares a los del síndrome de Leigh, mostraron niveles de concentración de GDF15 y FGF21 también más elevados. Sus resultados sugieren que a mayor severidad de síntomas mayor es la concentración en plasma de GDF15 y FGF21. Establecen el siguiente ranking de gravedad de mayor a menor gravedad: LS, MELAS/LS, MELAS, KSS y MELAS (22).

Esta correlación con la severidad de la enfermedad también la establecen en el estudio de Koen et al. (34), en el que se analizaba una cohorte de adultos portadores de la mutación A3243G en el ADNmt. Sin embargo, no encontraron que GDF15 se relacionara con la progresión de la enfermedad. Por tanto, GDF15 no parece servir como un biomarcador de progresión de enfermedad (34). En otro trabajo Fujita et al. (33), se considera que podría estudiarse GDF15 para evaluar la respuesta a posibles terapias nuevas para las EM (33).

De forma similar a FGF21, GDF15 parece un biomarcador más adecuado para detectar EM debidas a defectos de traducción mitocondrial o de mantenimiento del ADNmt (35), pues en los defectos de la CRM o los defectos relacionados con el mantenimiento de la CRM muestran resultados inconsistentes, y ninguno de los dos parece ser específico.

Aunque ambos parecen tener un papel en el futuro diagnóstico de las EM, de momento, los estudios llevados a cabo no son suficientes como para poder utilizarlos en la práctica clínica. Su especificidad y sensibilidad deben ser probadas en futuras cohortes con mayor número de pacientes (11).

CONCLUSIONES

- 1- Las enfermedades mitocondriales causadas por la disfunción del sistema OXPHOS presentan un gran problema a la hora del diagnóstico y filiación correcta. Aunque la vía metabólica dañada es común, la heterogeneidad clínica y genética hacen su diagnóstico tan difícil. Incluso para expertos en la materia. Por lo tanto, es de alta prioridad encontrar un biomarcador no invasivo con alta especificidad.
- 2- Un método diagnóstico fácil, específico y lo menos cruento posible ayudaría a los investigadores a la hora de clasificar a los pacientes para posibles ensayos clínicos futuros en busca de tratamientos eficaces.
- 3- Si se tiene en cuenta la gran complejidad diagnóstica, las investigaciones de biomarcadores parecen inclinarse más hacia la idea de formar una huella biológica de enfermedad mitocondrial. Un conjunto de moléculas que identificase de forma más precisa las enfermedades mitocondriales. Para la formación de esa huella biológica o biofirma se analizan tanto moléculas ya conocidas como biomarcadores de enfermedad mitocondrial como nuevas moléculas.
- 4- Una elevación del lactato medido en suero o en el LCR puede ser útil en una primera fase cuando se sospecha de una enfermedad mitocondrial. Pero no es específico de las enfermedades mitocondriales. Un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico. Y un resultado positivo necesita de pruebas complementarias. No se ha encontrado ninguna fuente de información que no pusiera en duda la precisión del diagnóstico con piruvato y lactato.
- 5- Las determinaciones de CPK, CoQ10 alfa-tocopherol, urato, amonio, biotinidasa, alanina, y carnitina en plasma o suero además de un análisis de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina, permite confirmar la presencia de hiperlactacidemia verdadera e iniciar diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden causar hiperlactacidemia.
- 6- Aunque las determinaciones de piruvato, lactato, aminoácidos, ácidos grasos en orina no han demostrado que sirvan individualmente como biomarcador de enfermedades mitocondriales tienen un valor potencial muy grande para formar parte de una huella biológica de enfermedades mitocondriales.
- 7- La citoquina FGF21 podría formar parte de un grupo de biomarcadores o huella biológica identificadora de enfermedades mitocondriales. Sin embargo, no es

exclusivo de las enfermedades mitocondriales, ya que se ha encontrado elevado en otros procesos como diabetes o cáncer. No hay suficientes evidencias científicas en este momento para incluirlo en los protocolos de diagnóstico como biomarcador de enfermedad mitocondrial.

- 8- GDF15 puede ser útil en el diagnóstico diferencial de procesos sin deficiencia mitocondrial con síntomas similares, como neuritis óptica. También sería útil para formar una biohuella de enfermedades mitocondriales. Así como para cuantificar la severidad de la enfermedad mitocondrial.
- 9- Tanto FGF21 como GDF15 parecen tener mayor eficacia para detectar defectos de traducción mitocondrial o de mantenimiento del ADNmt, más que en otros defectos de la CRM. Por tanto, se podrían cuantificar conjuntamente y, si se encuentran elevados, con otras sospechas y pruebas complementarias de enfermedades mitocondriales, servirían para apoyar la decisión de pedir pruebas más invasivas o que requieran de laboratorios genéticos experimentados en enfermedades mitocondriales.
- 10- Actualmente, aunque FGF21 y GDF15 parecen más sensibles y específicos que otros biomarcadores en suero para enfermedades mitocondriales, las investigaciones siguen necesitando cohortes de pacientes más amplios para aumentar su nivel de evidencia y poder incluirlos en el algoritmo diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201680>
2. Campos Y, Pineda M, García S, Montoya J, Antoni A. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. 2005.
3. Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2001;43(2):151–61. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000200010
4. González Á. Alteraciones de orgánulos: enfermedades mitocondriales, lisosomales y peroxisomales. In: Elsevier, editor. *Principios de bioquímica clínica y patología molecular* [Internet]. 3^a. Barcelona; 2019. p. 379–90. Available from: <https://www-clinicalkey-com.cuarzo.unizar.es:9443/student/content/book/3-s2.0-B9788491133896000351>
5. Vafai SB, Mootha VK. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature* [Internet]. 2012;491(7424):374–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151580>
6. Puñal JE, Lado CG, Blanco Barca MO, Castro-Gago M. Enfermedades mitocondriales. 2008;(3). Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15-enfmitocon.pdf>
7. Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: Roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2012;13(12):878–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrg3275/>
8. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Biomarkers for Detecting Mitochondrial Disorders. *J Clin Med* [Internet]. 2018;7(2):16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29385732>
9. Lott, M.T., Leipzig, J.N., Derbeneva, O., Xie, H.M., Chalkia, D., Sarmady, M., Procaccio, V., and Wallace D. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. 2019. 2019.
10. Haas R, Parikh S, Falk M. Enfermedad mitocondrial: abordaje práctico para los médicos de atención primaria. *Pediatrics*. 2007;64(6):321–8.
11. Boenzi S, Diodato D. Biomarkers for mitochondrial energy metabolism diseases. *Essays Biochem* [Internet]. 2018;62(3):443–54. Available from: <https://doi.org/10.1042/EBC20170111%0A>
12. Steele HE, Horvath R, Lyon JJ, Chinnery PF. Monitoring clinical progression with mitochondrial disease biomarkers. *Brain* [Internet]. 2017;140(10):2530–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969370>
13. Thompson K, Collier JJ, Glasgow RIC, Robertson FM, Pyle A, Blakely EL, et al. Recent advances in understanding the molecular genetic basis of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2019;(January):1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041634/>
14. Suomalainen A. Biomarkers for mitochondrial respiratory chain disorders. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2011;34(2):277–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9222-3>
15. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*.

- 2016;78(1):223–41.
16. Montero R, Yubero D, Villarroya J, Henares D, Jou C, Rodríguez MA, et al. GDF-15 is elevated in children with mitochondrial diseases and is induced by mitochondrial dysfunction. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(2):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148709>
 17. Morovat A, Weerasinghe G, Nesbitt V, Hofer M, Agnew T, Quaghebeur G, et al. Use of FGF-21 as a Biomarker of Mitochondrial Disease in Clinical Practice. *J Clin Med* [Internet]. 2017;6(8):80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825656>
 18. Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, Garrabou G, Casademont J, Giralt M, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2015;106(1):19–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538153>
 19. Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Van Den Berghe G. FGF21 response to critical illness: Effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(10):E1319–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26274346>
 20. Christodoulides C, Dyson P, Sprecher D, Tsintzas K, Karpe F. Circulating fibroblast growth factor 21 is induced by peroxisome proliferator-activated receptor agonists but not ketosis in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3594–601.
 21. Ost M, Coleman V, Voigt A, van Schothorst EM, Keipert S, van der Stelt I, et al. Muscle mitochondrial stress adaptation operates independently of endogenous FGF21 action. *Mol Metab* [Internet]. 2016;5(2):79–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2015.11.002>
 22. Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, Fukumoto Y, Arahata H, Kakuma T, et al. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol* [Internet]. 2015;78(5):814–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463265>
 23. Robinson BH. Lactic acidemia and mitochondrial disease. 2006;89:3–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.05.015>
 24. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;106(3):385–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.03.017>
 25. Shaham O, Slate NG, Goldberger O, Xu Q, Ramanathan A, Souza AL, et al. A plasma signature of human mitochondrial disease revealed through metabolic profiling of spent media from cultured muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010;107(4):1571–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080599>
 26. Rabier D, Diry C, Rotig A, Rustin P, Heron B, Bardet J, et al. Persistent hypocitrullinaemia as a marker for mtDNA NARP T 8993 G mutation? *J Inher Metab Dis*. 1998;21(3):216–9.
 27. Debray FG, Lambert M, Allard P, Mitchell GA. Low citrulline in leigh disease: Still a biomarker of maternally inherited leigh syndrome. *J Child Neurol*. 2010;25(8):1000–2.
 28. Pineda M, Campistol J, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Temudo T, et al. An atypical French form of pyruvate carboxylase deficiency. *Brain Dev*. 1995;17(4):276–9.
 29. Kajiyama M, Kawamura I, Fujita A, Hamamoto K, Nishi Y, A K. A case of

- mitochondrial encephalomyopathy with cardiomyopathy due to decreased complex I and IV activities. *No to Hattatsu [Brain Dev]*. 1989;21:369–73.
30. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, Hakonen AH, Sevastianova K, Korpela M, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: A diagnostic study. *Lancet Neurol [Internet]*. 2011;10(9):806–18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70155-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70155-7)
 31. Davis RL, Liang C, Edema-Hildebrand F, Riley C, Needham M, Sue CM. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. *Neurology*. 2013;81(21):1819–26.
 32. Kalko SG, Paco S, Jou C, Rodríguez MA, Meznaric M, Rogac M, et al. Transcriptomic profiling of TK2 deficient human skeletal muscle suggests a role for the p53 signalling pathway and identifies growth and differentiation factor-15 as a potential novel biomarker for mitochondrial myopathies. *BMC Genomics*. 2014;15(1).
 33. Fujita Y, Ito M, Kojima T, Yatsuga S, Koga Y, Tanaka M. GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion [Internet]*. 2015;20:34–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2014.10.006>
 34. Koene S, de Laat P, van Tienove DH, Weijer G, Vriens D, Sweep C.G.J. F, et al. Partial Pyridoxine Responsiveness in PNPO Deficiency. *JIMD Rep [Internet]*. 2012;4:113–6. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F8904_2015_436
 35. Lehtonen JM, Forsström S, Bottani E, Viscomi C, Baris OR, Isoniemi H, et al. FGF21 is a biomarker for mitochondrial translation and mtDNA maintenance disorders. *Neurology [Internet]*. 2016;87(22):2290–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794108>
 36. Garrido-Pérez N, Vela-Sebastián A, López-Gallardo E, Emperador S, Iglesias E, Meade P, et al. Oxidative Phosphorylation Dysfunction Modifies the Cell Secretome. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2020;21(9):3374. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3374>
 37. Lee MS. Effect of mitochondrial stress on systemic metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1350(1):61–5.
 38. Chow WS, Xu A, Woo YC, Tso AWK, Cheung SCW, Fong CHY, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(10):2454–9.

ANEXOS

Tabla 2: Complejos de la CRM y sus constituyentes:

COMPLEJO	NOMBRE	Nº Genes ADNmt	Constituyentes	Acción
CI	NADH-CoQ oxidoreductasa	7	25 polipéptidos	Oxidación NADH
CII	Succinato CoQ oxidoreductasa	Ninguno	5 polipéptidos	Oxidación sustratos FADHS2 dependientes
CIII	QH2 citocromo <i>c</i> oxidoreductasa	1	11 subunidades	Oxidación sustratos NADH y FADH2 dependientes
CIV	Citocromo <i>c</i> oxidasa	3	13 subunidades	Transfiere equivalentes reductores del Citocromo <i>c</i> al oxígeno molecular
CV	ATP sintasa	2	2 subunidades ~14 polipéptidos	Convierte gradiente transmembrana en energía (ADP pasa a ATP)

Tabla 3. Subunidades de los complejos de la CRM codificados en el ADN mitocondrial.

ADN mitocondrial	
CI	Ubiquinona óxido-reductasa: (siete subunidades ND1, 2, 3, 4L, 5, y 6 del dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido o NADH)
CIII	Citocromo óxido-reductasa (<i>cyt b</i>)
CIV	Tres subunidades en el complejo citocromo <i>c</i> oxidasa (CO I, II, III)
CV	2 subunidades en CV, ATP sintetasa (ATPasa 6 y 8)

NADH: dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido. CoQ: ubiquinona. QH2: ubiquinol. FADH: flavín adenín dinucleótido reducido. ATP: adenosín trifosfato de adenosina. ADP: adenosín difosfato de adenosina.

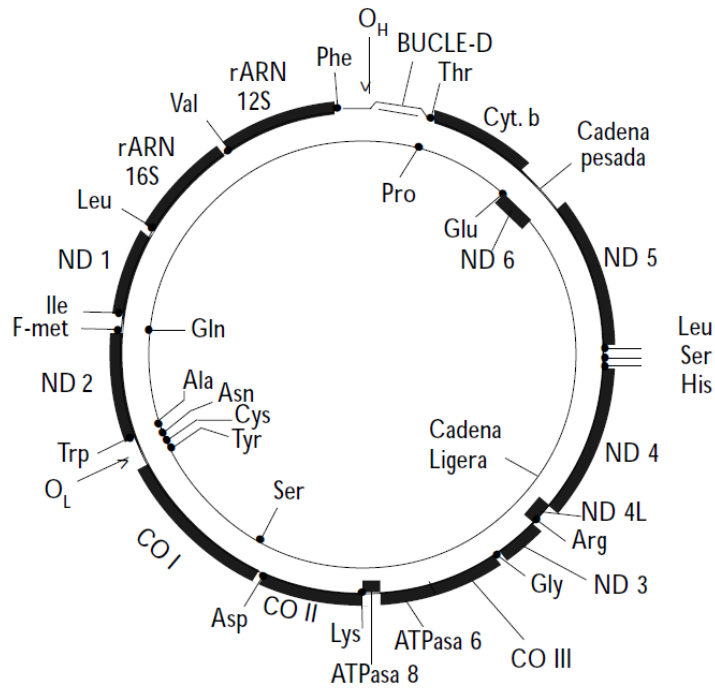


Figura 4. Mapa genético del ADN mitocondrial. Imagen obtenida de Solano A et al. (3): Representación de las dos hebras del ADN con los genes que codifican: ARNr(12s y 16s), ARNt. Señalados con la abreviatura del aminoácido que transportan, y secuencias codificadoras de proteínas (CO: subunidades citocromo *c* oxidasa; *cyt b*: Citocromo *b* y ND: subunidades de NADH deshidrogenasa).

H1, H2 y L indican los lugares de iniciación de la transcripción de las hebras pesada y ligera, respectivamente.

Oh y Ol simbolizan los orígenes de replicación de la cadena pesada y ligera.

Tabla 4. Defectos del metabolismo de las enfermedades mitocondriales:

Clasificación de las EM por defectos del metabolismo energético.
Defectos de la oxidación de los ácidos grasos.
Defectos del metabolismo del piruvato:
- Déficit del piruvato carboxilasa (PC).
- Déficit del piruvato deshidrogenasa (PDH).
Defectos del ciclo de Krebs.
Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación.
- Deficiencia del complejo V (ATP sintetasa).
Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM):
- Déficit de complejos I-V
- Deficiencia primaria de coenzima Q10

Clasificación genética de las enfermedades mitocondriales:

Tabla 5. Clasificación de alteraciones en el ADNmt

ADN mitocondrial alterado	
Genes afectados	Enfermedad
Mutaciones en ARNr	Sordera provocada por aminoglucósidos Sordera neurosensorial
Mutaciones en ARNt	Miocardopatía hereditaria de forma materna Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) Diabetes y sordera con herencia materna Encefalopatía oftalmoplejía externa progresiva (CPEO)
Mutaciones en subunidades de la OXPHOS	Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHOH) Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria (NARP)
Deleciones	Síndrome de Kearns-Sayer (KSS) Pearson oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)
Duplicaciones	Miopatía ocular y diabetes mellitus y sordera

Tabla 6: Clasificación de alteraciones ADNn:

ADN nuclear alterado	
Genes afectados	Enfermedad
Subunidades de la OXPHOS	Síndrome de Leigh Cardioencefalomiopatía Atrofia óptica y ataxia Leucodistrofia y epilepsia mioclónica
Proteínas que transfieren moléculas en la mitocondria	Síndrome de distonía-sordera
Factores de ensamblaje de las subunidades de la OXPHOS	Síndrome de Leigh Insuficiencia hepática y encefalopatía Tubulopatía, insuficiencia hepática y encefalopatía Encefalopatía
Control del ANDmt	Oftalmoplejía externa progresiva Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial Síndrome de depleción del ANDmt con miopatía
Síntesis de proteínas y fosfolípidos estructurales mitocondriales	Síndrome de Barth OXPHOS: fosforilación oxidativa

Tabla 7. Principales signos, síntomas y síndromes en relación con la edad:

	RN ó prenatal- 1 mes	1 mes – 1 año	1 año – 10 años	10 años- 20 años
<p>Síntomas / signos principales</p> <p>(Cualquiera puede ser el de presentación)</p> <p>(Aislados o combinados en distintas asociaciones)</p>	<p>Convulsiones</p> <p>Defecto crecimiento</p> <p>Hipotonía central o periférica Encefalopatía Miocardiopatía Insuficiencia hepática Trastorno hematológico Trastorno alimentario Dismorfia facial Hipoventilación Apneas Microcefalia Ptosis palpebral</p>	<p>Convulsiones Debilidad miopática</p> <p>Defecto crecimiento Retraso psicomotor</p> <p>Trastorno hematológico Trastornos gastrointestinal</p> <p>Alteraciones oculares</p> <p>Coma</p>	<p>Convulsiones Debilidad miopática</p> <p>Defecto crecimiento Retraso psicomotor Intolerancia ejercicio Hipoacusia neurosensorial</p> <p>Miocardiopatía</p> <p>Trastornos hematológico Síndrome de malabsorción</p> <p>Ptosis palpebral</p> <p>Oftalmoplejía Retinitis pigmentaria</p> <p>Regresión neurológica Ataxia Disfunción neurológica intermitente Diabetes Otros trastornos endocrinos</p>	<p>Convulsiones Debilidad miopática</p> <p>Intolerancia ejercicio Hipoacusia neurosensorial</p> <p>Miocardiopatía</p> <p>Oftalmoplejía Retinitis pigmentaria Atrofia óptica Regresión neurológica Ataxia</p> <p>Migraña</p>
Síndromes principales		<p>Leigh MILS Alpers Pearson Déficit benigno de la CIT-C oxidasa</p>	<p>MERRF MELAS KSS NARP MNGIE CPEO Pearson Miopatía Miocardiopatía</p>	<p>CPEO LHON MERRF MELAS Kearns-Sayre MNGIE NARP Leigh</p>

Leigh: encefalopatía necrosante subaguda. MILS: Síndrome de Leigh con herencia materna. Alpers: Poliodistrofia con crisis convulsivas recalcitrantes. MERRF: Encefalopatía mioclónica con RRF. MELAS: Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales. KKS: Síndrome Kearns-Sayre: Oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentaria y al menos un síndrome cerebeloso, hiperproteinorraquia o bloqueo cardíaco con inicio de los 20 años. NARP: neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinitis pigmentaria. MNGIE: neuropatía gastrointestinal mitocondrial con encefalopatía. CPEO: oftalmoplejía externa progresiva con o sin ptosis palpebral. Pearson: anemia sideroblástica, neutropenia, trombopenia e insuficiencia pancreática exócrina. LHON: atrofia óptica hereditaria de Leber.

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS:

- EM: Enfermedades mitocondriales.
- CRM: cadena respiratoria mitocondrial.
- Sistema OXPHOS: Fosforilación oxidativa.
- ATP: adenosíntrifosfato.
- NADH/NAD: dinucleótido de nicotinamida y adenina forma reducida/ Forma oxidada.
- FADH₂/FAD: flavín adenín dinucleótido forma reducida/oxidada.
- CoQ: coenzima Q.
- Cyt c: Citocromo c
- DHO-CoQO: dihidroorotatoCoQ oxidorreductasa.
- ETF-CoQO: flavoproteína transportadora de electrones-CoQ oxidorreductasa.
- ANT: translocador de nucleótidos de adenina.
- ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial.
- ADNn: ácido desoxirribonucleico nuclear.
- Cyt b: Citocromo b.
- ND: subunidades de NADH deshidrogenasa.
- CO: subunidades citocromo c oxidasa.
- ROS: especies reactivas de oxígeno.
- ARNt: ácidos ribonucleicos de transferencia.
- ARNr: ácidos ribonucleicos ribosómicos.
- LHON: atrofia óptica hereditaria de Leber.
- MELAS: Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales.
- MILS: Síndrome de Leigh con herencia materna.
- NARP: neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinitis pigmentaria
- Leigh: encefalopatía necrosante subaguda
- KKS: Síndrome Kearns-Sayre:
- MNGIE: neuropatía gastrointestinal mitocondrial con encefalopatía.
- EEG: electroencefalograma.
- EMG: electromiograma.
- TC: tomografía computerizada.
- RM: resonancia magnética.
- LCR: líquido cefalorraquídeo.
- AOO: ácidos orgánicos en orina.
- Cr: Creatina.
- CK: creatinin quinasa.
- PCr: Fosfocreatina.
- PDH: Piruvato deshidrogenasa.
- CoQ10: coenzima Q10.
- ETF: flavoproteína transportadora de electrones.
- ETF-DH: ETF deshidrogenasa.
- AA: Aminoácidos.
- FGF21: Factor de crecimiento fibroblástico 21.
- ISR-ATF4: Vía metabólica de la mitocondria de respuesta integral al estrés.
- ATF4: Factor de transcripción activador 4.
- GDF15: Factor de diferenciación de crecimiento 15.
- PC: piruvato carboxilasa.
- TK2: tiamidina quinasa 2.
- MERRF: Encefalopatía mioclónica con RRF
- CPEO: oftalmoplejía externa progresiva con o sin ptosis palpebral