

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA
- 193 ¿Está indicado el tratamiento tópico en las otitis que cursan con otorrea en el niño?. Aportación terapéutica de ciprofloxacina tópico
F. Sabater, F. Pumarola, F. Ballesteros, I. Homs
- ARTÍCULO ESPECIAL
- 200 Documento de Consenso sobre el posible empleo de ácido conjugado linoleico (CLA), como complemento alimenticio, en la infancia y la adolescencia
J. Argente, A. Anadón, B. Bonet, C. Bousoño, J. Dalmau, H. Escobar, J.M. Moreno, M^a J. Martínez, L. Moreno, M. Moya, A. Palou, Ll. Serra-Majem, L. Suárez
- ORIGINAL
- 207 Desgaste profesional y entorno laboral de los pediatras de Atención Primaria
R.G. Suárez López de Vergara, C.R. Rodríguez, Fernández Oliva, J.M. Dorta Delgado, M. Dorta Suárez, A. Aguirre-Jaime
- REVISIÓN
- 213 Aspectos actuales de los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial durante la infancia y adolescencia
M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, J. Eiris-Puñal, M.I. Novo-Rodríguez
- 238 PONENCIAS XXIX REUNIÓN GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA
- 250 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Mayo - Junio 2008

Volumen 64 - Número 3

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragoza
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martín Sánchez
José M^a Martín Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Ángel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2008 ERGON

Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

Revista Española de
PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Mayo - Junio 2008

Volumen 64 - Número 3

Sumario

PUESTA AL DÍA

- 193 ¿Está indicado el tratamiento tópico en las otitis que cursan con otorrea en el niño? Aportación terapéutica de ciprofloxacina tópico
F. Sabater, F. Pumarola, F. Ballesteros, I. Homs

ARTÍCULO ESPECIAL

- 200 Documento de Consenso sobre el posible empleo de Ácido Conjugado Linoleico (CLA), como complemento alimenticio, en la infancia y la adolescencia
J. Argente, A. Anadón, B. Bonet, C. Bousoño, J. Dalmau, H. Escobar, J.M. Moreno, M.J. Martínez, L. Moreno, M. Moya, A. Palou, Ll. Serra-Majem, L. Suárez

ORIGINAL

- 207 Desgaste profesional y entorno laboral de los pediatras de Atención Primaria
R.G. Suárez López de Vergara, C.R. Rodríguez Fernández Oliva, J.M. Dorta Delgado, M. Dorta Suárez, A. Aguirre-Jaime

REVISIÓN

- 213 Aspectos actuales de los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial durante la infancia y adolescencia
M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, J. Eiris-Puñal, M.I. Novo-Rodríguez

- 238 PONENCIAS XXIX REUNIÓN GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA

- 250 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

May - June 2008

Volume 64 - Number 3

Contents

UP-DATING

- 193 Is topical treatment indicated in otitis that occurs with otorrhea in the child? Therapeutic contribution of topical ciprofloxacin
F. Sabater, F. Pumarola, F. Ballesteros, I. Homs

SPECIAL ARTICLE

- 200 Consensus Document on possible use of Conjugated Linoleic Acid (CLA), as dietary supplement in childhood and adolescence
J. Argente, A. Anadón, B. Bonet, C. Bousoño, J. Dalmau, H. Escobar, J.M. Moreno, M.J. Martínez, L. Moreno, M. Moya, A. Palou, Ll. Serra-Majem, L. Suárez

ORIGINAL

- 207 Professional burn-out and work setting of Primary Health Care pediatricians
R.G. Suárez López de Vergara, C.R. Rodríguez Fernández Oliva, J.M. Dorta Delgado, M. Dorta Suárez, A. Aguirre-Jaime

REVISION

- 213 Current aspects of mitochondrial respiratory chain disorders during childhood and adolescence
M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, J. Eiris-Puñal, M.I. Novo-Rodríguez

- 238 SPEECHES OF XXIX MEETING OF THE LATIN AMERICAN PEDIATRIC GROUP

- 250 NEWS

¿Está indicado el tratamiento tópico en las otitis que cursan con otorrea en el niño? Aportación terapéutica de ciprofloxacina tópica

F. Sabater Mata¹, F. Pumarola², F. Ballesteros³, I. Homs⁴

¹Adjunto ORL. Hospital Clínic de Barcelona. ²Responsable Unidad ORL Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron.

³Adjunto ORL. Hospital de Terrassa. ⁴Adjunto ORL. Hospital de Granollers.

RESUMEN

La otorrea es un síntoma no un diagnóstico presente en distintas entidades clínicas. Existen diversas e importantes razones para considerar el abordaje tópico como una terapia útil en el tratamiento de la otorrea en el niño. Las bajas concentraciones con las que son eficaces los agentes farmacológicos administrados por vía tópica, así como el bajo grado de reacciones adversas unido al bajo riesgo de complicaciones sistémicas, son premisas lo suficientemente válidas para considerar el tratamiento tópico como una alternativa o complemento terapéutico altamente eficaz en distintas situaciones clínicas que cursan con otorrea. Los tratamientos tópicos incluyen habitualmente agentes antimicrobianos. Hay evidencia de que los aminoglucósidos tópicos pueden causar ototoxicidad. Los antimicrobianos no-aminoglucósidos, especialmente las fluoroquinolonas, están recomendadas cuando hay que acceder a oído medio. Ciprofloxacina tópica ha demostrado su elevada eficacia terapéutica en otitis externa, otorrea persistente *post* otitis media aguda, otitis media crónica simple, profilaxis pre-timpanostomía y otorrea a través de tubos de ventilación transtimpánicos, todas ellas patologías de elevada prevalencia en la edad pediátrica.

Palabras Clave: Otorrea; Otitis externa; Otitis media; Tubos de ventilación transtimpánicos; Ciprofloxacina; Terapia tópica.

Correspondencia: Dr. Francesc Sabater Mata.
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona
E-mail: FSABATER@clinic.ub.es
Recibido: Febrero 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(3):193-199

ABSTRACT

Otorrhea is a symptom present in different clinical conditions and not a diagnosis. There are several and important reasons to consider topical treatment as a useful therapy in the treatment of otorrhea in the child. The low concentrations needed for the pharmacological agents administered topically to be effective and the low grade of adverse events together with low risk of systemic complications are sufficiently valid premises to consider topical treatment as a higher effective alternative or therapeutic complement in different clinical conditions that occur with otorrhea. Topical treatments generally include antimicrobial agents. There is evidence that the topical aminoglycosides may cause ototoxicity. Non-aminoglycoside antimicrobial agents, especially fluoroquinolones, are recommended when it is necessary to access the middle ear. Topical ciprofloxacin has demonstrated its elevated therapeutic efficacy in external otitis, persistent otorrhea, post-acute otitis media, simple chronic otitis media, pre-tympanostomy prophylaxis and otorrhea through transtympanic ventilation tubes, diseases with elevated prevalence in the pediatric age.

Key Words: Otorrea; Otorrhea; External Otitis; Otitis media; transtympanic ventilation tubes; Ciprofloxacin; Topical therapy.

INTRODUCCIÓN

Hay pocos trabajos que orienten al médico de primera línea (pediatras y médicos generales) sobre el uso de gotas tópicas como tratamiento único o combinado de las otorreas. La otorrea es un síntoma y no un diagnóstico, que puede estar presente en distintas entidades patológicas⁽¹⁾.

Son muchas las razones que nos hacen considerar el tratamiento tópico de las otorreas: por un lado, las bajas concentraciones locales en las que actúan los agentes farmacológicos, por otro, el bajo grado de reacciones adversas medicamentosas unido al bajo riesgo de complicaciones sistémicas. Aunque es siempre importante evitar tratamientos y costes innecesarios, en muchas ocasiones, los especialistas constatamos, después de aplicar un tratamiento tópico -al que ha recurrido después de no haber obtenido los resultados esperados con el tratamiento sistémico- que ha sido la terapia local la que, aparentemente, ha marcado la diferencia en la evolución de la enfermedad. Esta realidad clínica debe hacer que nos preguntemos sobre posibilidad o conveniencia de introducir un tratamiento local en el abordaje de aquellas entidades nosológicas que cursan con otorrea, y que, al mismo tiempo, tratemos de establecer los criterios que deben regir la aplicación de dicho tratamiento.

Con el fin de dar respuesta útil a este importante y controvertido tema, proponemos a continuación una serie de criterios orientativos, basados en la literatura disponible y en la evidencia clínica, que contribuyan a facilitar la toma de decisiones a la hora de abordar terapéuticamente las otorreas en el niño.

Dentro de este contexto, es imprescindible tener en cuenta la tendencia actual encaminada a racionalizar el uso de los tratamientos antibióticos sistémicos para evitar la aparición de resistencias. La evidencia de que las otitis medias supuradas mejoran espontáneamente en casi un 70% y el bajo riesgo de sufrir complicaciones con los actuales niveles de salud pública y estado nutricional de los pacientes, hacen aconsejable una disminución en la prescripción de antibióticos sistémicos en ciertos grupos de afectados de otitis media aguda⁽²⁾. A continuación, se describen las distintas entidades que producen otorrea junto con las líneas recomendables de tratamiento para cada una. Se trata siempre de una tendencia sujeta a cambios, ya que no hay que olvidar que las bacterias son organismos muy adaptables, que modifican su respuesta en función de las nuevas vacunas y de la generalización del uso de antibióticos.

ENTIDADES CLÍNICAS QUE CURSAN CON OTORREA

Desde el punto de vista bacteriológico, la flora saprófita que coloniza el conducto auditivo externo (CAE), tanto en adultos como en niños, está formada fundamentalmente por bacterias corineformes y estreptococos, tales como la *Turcella otitidis*, *Alloiococcus otitis* (estreptococos-like) y *Corynebacterium auris*. También podemos hallar *Staphylococcus epidermidis* con grados variables de resistencias antibióticas. Es posible aislar *Pseudomonas aeruginosa* formando parte de la flora normal del conducto (especialmente en los meses de verano) así como *Candida albicans*, *Aspergillus niger* y levaduras.

El tratamiento tópico -solo o combinado con una opción sistémica que haya demostrado buena difusión y concentraciones tisulares adecuadas- se prefigura como idóneo si se tiene en cuenta que más de las dos terceras partes del oído externo están constituidas por tejido cartilaginoso y que éste es avascular.

Los gérmenes que predominan en la infección del CAE y que son los agentes causales más frecuentes de esta otitis son, *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

La Otitis Media Aguda (OMA) constituye un proceso muy frecuente en la edad pediátrica, que se manifiesta, en general, como consecuencia de una disfunción nasotubárica o de una perforación timpánica junto con una inmadurez inmunológica. Los gérmenes mayormente implicados son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catharralis*, *S. pyogenes*, enterobacterias gramnegativas y anaerobios.

Si bien los procesos recidivantes de la OMA son los que mayor complejidad terapéutica comportan, otro caso importante a tener en cuenta es el de las otitis medias crónicas, en las cuales la patología se encuentra dentro de la mucosa del oído medio con solución de continuidad timpánica. Estas otitis presentan inflamación mucosa crónica con sobreinfecciones, comúnmente bacterianas y más o menos frecuentes, manifestadas por una otorrea oscilante y perforación timpánica. Pueden cursar con osteitis, masas poliposas de mucosa que alteran el *clearance* fisiológico hacia la trompa y presencia de gérmenes organizados en forma de biofilms.

Las entidades clínicas clásicas tributarias de tratamiento tópico con antibióticos comprenden:

1. Otitis externa bacteriana aguda difusa

Es una dermoepidermitis de la piel del CAE producida por flora mixta; fundamentalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque también por *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* y *Escherichia coli*. El edema del CAE puede ser obliterante. En su génesis intervienen varios factores ambientales y locales como las características anatómicas, perfil inmunitario del paciente (diabetes), temperatura y humedad ambiental (baños) y traumatismos locales. El dolor intenso a la movilización del cartílago tragal es un signo patognomónico. En pediatría, el dolor intenso a la presión del trago es más inespecífico y a los especialistas les sugiere otitis media aguda del lactante.

El tratamiento de elección pasa por la limpieza local, que incluye microaspiración con cánula, y tratamiento tópico con antibiótico que cubra bacterias gramnegativas -en especial *Pseudomonas aeruginosa*- y analgésicos-antiinflamatorios sistémicos. En los casos clínicamente más abigarrados, pueden ser necesarios antibióticos sistémicos y el uso de corticoides para disminuir el edema y facilitar, posteriormente, la aplicación del antibiótico tópico.

2. Otitis externa crónica

Se trata de una infección clínicamente paucisintomática con prurito y irritación de CAE. La ausencia de cerumen suele ser el hallazgo más frecuente a la otoscopia. El tratamiento será exclusivamente tópico y enfocado a tratar las alteraciones subyacentes (atrofia, sequedad e irritación crónica). Eventualmente, pueden precisarse pomadas con esteroides y antibióticos.

3. Otitis externa maligna

Entidad clínica poco frecuente en edad pediátrica, de predominio en niños inmunocomprometidos y diabéticos. El microorganismo principal vuelve a ser, de nuevo, la *Pseudomonas aeruginosa*. El inicio es superponible a una otitis externa difusa pero con refractariedad al tratamiento habitual y empeoramiento clínico progresivo. A la otoscopia aparece otorrea intensa y tejido de granulación en el CAE, sobre todo en la unión osteocondral. El tratamiento se realizará por vía endovenosa y tópica, simultáneamente.

4. Otorrea persistente post otitis media aguda

Se trata de una entidad poco estudiada dentro de la patología infecciosa del oído medio que consistiría en la persistencia de la otorrea tras el episodio agudo. No existen datos en la literatura que expliciten el perfil microbiológico de esta patología, pero, probablemente, podría existir participación de la flora saprófita habitual del CAE (contaminación por contigüidad) asociada a microorganismos habitualmente responsables de la OMA.

Dada la falta de datos sobre esta entidad nosológica, podrían postularse diferentes etiologías. La principal causa podría ser un fracaso en la elección del antibiótico en la fase de OMA, tanto en lo que se refiere a su perfil microbiológico como en lo que respecta a su posología y escasa adherencia al tratamiento.

La patocronia natural del proceso sin tratamiento puede conducir a la consolidación de una otitis media crónica simple.

La prioridad, en este caso, pasa por erradicar la infección y, para ello, podría estar indicado el tratamiento mediante antibiótico tópico de una otorrea persistente.

A pesar de que no existe literatura sobre la eficacia del tratamiento tópico para resolver la otorrea provocada por esta entidad, es práctica común, por parte de muchos especialistas, la instauración de un tratamiento tópico en aquellas otitis agudas que un tratamiento sistémico previo no ha logrado resolver.

5. Otitis media crónica simple. Otitis media crónica colesteatomatosa

Ambas patologías se manifiestan con otorreas recidivantes y pueden condicionar la patología en el CAE en forma de otitis externa secundaria. La otorrea no es típicamente

fétida en el primer caso, aunque puede acabar siéndolo si se produce una retención continuada de secreciones. En el caso del colesteatoma, la otorrea fétida es un signo sugerente.

El tratamiento de las otorreas crónicas requiere de limpiezas óticas mediante aspirador con microcánulas y aplicación de tratamiento con antibiótico tópico.

6. Otorrea a través de tubos de ventilación transtimpánicos (DTT)

Se trata de una entidad de frecuente consulta en pediatría. La finalidad de la intervención es procurar una buena audición y disminuir los episodios de otitis media aguda.

El tratamiento de este tipo de otorreas es equiparable al de una otitis media crónica simple: antibiótico tópico y sistémico.

Los gérmenes habitualmente aislados en este tipo de efusiones a través de DTT, de curso intermitente o persistente, son los mismos que en la Otitis Media Aguda (*Neumococo* y *H. influenzae*...). La presencia de gérmenes como, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. y *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. y *Aspergillus* spp., se debe probablemente a contaminación de la muestra por flora habitual del CAE⁽³⁾.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

En los años 90, las fluoroquinolonas tópicos empezaron a utilizarse en el tratamiento de la otorrea. Desde entonces, se consideran tratamiento de elección para las otitis externa y en algunas en algunas otorreas cónicas⁽⁴⁻⁸⁾.

Su amplio espectro de actuación, especialmente sobre *P. aeruginosa* (60-80% de las OE), y sobre el *S. aureus* (10-15%) las hacen las candidatas idóneas para el tratamiento tópico de las otitis externas no complicadas⁽⁹⁾.

Al tratarse de un antibiótico de amplio espectro y debido a la baja tasa de infecciones óticas por microorganismos anaerobios que existe en las entidades clínicas a discusión, las fluoroquinolonas, y en especial ciprofloxacina, son también útiles para el tratamiento de las otorreas asociadas a OMC y tras la colocación de DTT.

El preparado más utilizado es ciprofloxacina al 0,3% con o sin glucocorticoides. Su intervalo entre dosis es de 12 horas y la duración del tratamiento de 7 días para las OE no complicadas, OMC simple y colesteatomatosa y otorrea tras DTT, como más adelante se revisará.

Su adecuación al espectro bacteriológico de la enfermedad, su cómoda posología (2 veces al día frente a las 3-4 veces de los preparados con aminoglicósidos), su buena tolerancia y la ausencia o baja frecuencia de reacciones de hipersensibilidad hacen que sea el preparado de primera elección en OE no complicadas. Si además se asocian glucocorticoides, las ventajas clínicas son aún más significativas.

Los preparados con fluoroquinolonas no se han asociado a ototoxicidad en ninguna publicación reciente. Las reacciones locales no suelen pasar de un leve prurito o escozor y son, igualmente, poco frecuentes⁽²⁾. La seguridad de ciprofloxacina se hace extensible también a la población pediátrica, dado que la absorción en el CAE, e incluso en la mucosa de oído medio, en casos de perforación timpánica, es prácticamente nula⁽¹⁰⁾.

En un trabajo prospectivo, randomizado y comparativo entre los preparados con ciprofloxacina al 0,3% –con o sin hidrocortisona– versus polimixina B, neomicina e hidrocortisona en más de 700 pacientes se muestra que ciprofloxacina es tanto o más efectiva que la combinación con aminoglicósidos y glucocorticoides. Además, los glucocorticoides asociados a ciprofloxacina logran resolver antes la sintomatología que la ciprofloxacina sola⁽¹¹⁾.

Arnes y Dibb publicaron un estudio prospectivo randomizado y en grupos paralelos de 30 pacientes con OED que compara ciprofloxacina al 0,2% –dos veces al día– con oxitetraciclina/polimixina B y hidrocortisona –dos veces al día– obteniendo tasas de curación muy superiores para el grupo de los tratados con ciprofloxacina. Este estudio presenta el inconveniente de que cuenta con un número de pacientes muy reducido⁽¹²⁾.

Goldenberg y cols. compararon el efecto terapéutico de una mezcla de polvos de dexametasona, oxitetraciclina, polimixina y nistatina con ciprofloxacina y una solución de tobramicina. Todos los pacientes se curaron a las 3 semanas y todos recibieron la mezcla del fármaco. El estudio sugiere que el tratamiento con ciprofloxacina produce una mejoría más rápida de la sintomatología que la tobramicina y los aminoglicósidos⁽¹³⁾.

Otro trabajo, randomizado, enmascarado por terceros, en grupos paralelos y multicéntrico reciente, evalúa la eficacia y seguridad de ciprofloxacina 0,3% tópica con dexametasona 0,1% frente a neomicina más polimixina B e hidrocortisona en 500 pacientes. Concluye que una pauta de 7 días de tratamiento con la combinación ciprofloxacina-dexametasona –dos veces al día– es clínica y microbiológicamente superior a la combinación con aminoglicósidos como tratamiento de la OE⁽¹⁴⁾.

En términos de eficacia, prácticamente todos los ensayos clínicos publicados hasta la fecha evidencian, una eficacia igual o superior, al resto de tratamientos tópicos.

En cuanto al aspecto especialmente relevante de la seguridad del preparado en la edad pediátrica, contamos con un estudio sobre farmacovigilancia realizado sobre 131 niños (de 1 a 15 años), –segregados de una muestra total de 1.125 pacientes con diagnóstico de otitis externa difusa– tratados con ciprofloxacina al 0,3%. Dejando de lado las tasas de eficacia clínica y bacteriológica, la incidencia de efectos adversos fue del 3,1% (únicamente dos casos de prurito en

CAE y un caso de eccema de contacto), todos ellos de carácter local y reversibles⁽¹⁵⁾.

En relación con la asimilación sistémica de ciprofloxacina, existen estudios donde se demuestra la mínima o nula absorción del preparado, tanto en CAE como en mucosa del oído medio. Un estudio publicado hace casi una década evaluó niveles plasmáticos de ciprofloxacina tópica en pacientes con OMC y otitis externa difusa y concluyó que la absorción en la mucosa del oído medio es prácticamente nula⁽¹⁶⁾.

Clásicamente, se ha especulado sobre un efecto adverso importante, documentado sólo en animales tratados con quinolonas. Se trata de una posible condropatía-artropatía en niños derivada del uso de quinolonas. En la actualidad, ningún estudio sostiene que las quinolonas produzcan artropatía en humanos, ya se consideren tratamientos puntuales (de 10 días), o crónicos, como es el caso de la fibrosis quística⁽¹⁷⁾.

La OMC simple es una entidad paucisintomática que se manifiesta episódicamente con otorreas que acostumbran a ser poco expresivas clínicamente. Se hace necesaria una microaspiración y tratamiento mediante antibióticos tópicos de amplio espectro, preferiblemente combinados con corticoides, o bien con antisépticos clásicos.

Existe una actualización sobre el manejo de la OMC publicada por la Biblioteca Cochrane⁽¹⁸⁾ que concluye que los ciclos cortos de antibióticos tópicos de fluoroquinolona son más eficaces que los antibióticos sistémicos solos para la resolución a corto plazo de la otorrea de la OMC sin complicaciones. Es decir que, según los autores de la revisión, las fluoroquinolonas pueden controlar mejor la secreción ótica que los antibióticos sistémicos (gentamicina oral o intramuscular y amoxicilina-clavulánico), tras tratamientos de 5 a 10 días. Además, en los 11 estudios incluidos en la revisión que monitorizaban la potencial ototoxicidad de los preparados, se demostró que no existía ototoxicidad con las terapias tópicas con fluoroquinolonas. Si bien se concluyó que, para aclarar si puede haber menos efectos adversos con las fluoroquinolonas tópicas que con otros tratamientos tópicos o sistémicos, deberían realizarse evaluaciones de seguridad adicionales.

Prospecciones recientes muestran que tras la colocación de DTT, entre un 10-26% de los casos presentan algún episodio otorreico⁽¹⁹⁾. En el estudio de Dohar y cols.⁽²⁰⁾ se pone de manifiesto que el tratamiento con antibiótico tópico de la efusión a través de DTT supera en eficacia clínica al abordaje sistémico. Este estudio compara ciprofloxacina tópica al 0,3% combinada con dexametasona al 0,1% con la amoxicilina clavulánico en 80 niños, de 6 meses a 12 años afectados de otitis media aguda con DTT. Los resultados obtenidos demuestran que el tratamiento tópico acelera el cese de la otorrea frente al tratamiento sistémico (4 y 7 días respectivamente). Asimismo, el tratamiento tópico presen-

ta mayores índices de curación clínica tras las visitas protocolizadas (85% *vs.* 59%, respectivamente) y una incidencia de efectos adversos considerablemente menor (3,1% efectos adversos locales y 5,1% otalgia *vs.* 19,5% diarrea, 7,3% dermatitis y gastroenteritis 4,9%, respectivamente).

En otro estudio no randomizado, de diseño abierto, que se llevó a cabo con el fin de comprobar la absorción de ciprofloxacina en niños con otorrea a través de DTT, se tomaron muestras de sangre para determinar las concentraciones de ciprofloxacina mediante cromatografía líquida en 8 niños. En ninguno de los casos hubo detección⁽²¹⁾.

En otro trabajo de reciente publicación⁽²²⁾, multicéntrico, prospectivo, randomizado, a doble ciego y en grupos paralelos, que compara el tratamiento con ciprofloxacina más dexametasona versus ofloxacina en solución ótica en pacientes con otorrea tras inserción de DTT. Los resultados obtenidos demostraron la superioridad de ciprofloxacina/dexametasona en términos de curación clínica (90% *versus* 78%), erradicación microbiológica (92% *versus* 81,8%) y tasa de fallos terapéuticos (4,4% *versus* 14,1%, respectivamente). El artículo concluye que pese a la superioridad de ciprofloxacina con dexametasona, ambos preparados son seguros y bien tolerados.

En otros casos, se postula incluso el uso profiláctico de tratamiento tópico mediante ciprofloxacina tras inserción de DTT⁽²³⁾.

En general, y en relación con las entidades clínicas que hemos citado anteriormente, se considera que para los episodios agudos de otorrea es razonable el uso de antibióticos tópicos. Además, existe la percepción, por la mayoría de los especialistas que la adición de un corticoide acorta la evolución de la enfermedad.

RECAPITULACIÓN

En las otitis, el tratamiento tópico tiene que emplearse con criterio, ya que su uso no sólo debe mejorar los síntomas o los signos clínicos, sino que también es imprescindible que mejore su evolución infecciosa.

El tratamiento con ciprofloxacina tópica consigue una mejoría clínica asociada a la desaparición del germen causal en las otitis externas, por lo que reúne todas las condiciones para que su uso sea de elección^(5-7,9).

En el caso de las otitis medias agudas no supuradas, el tratamiento con gotas tópicos no cambia el curso infeccioso de la enfermedad y por tanto no se recomienda su uso. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los últimos consensos sobre tratamiento de las otitis medias se aconseja reducir la prescripción de antibióticos sistémicos, por lo que ante un paciente de más de 2 años con sintomatología leve de otitis media aguda lo recomendable es administrar un tratamiento sintomático⁽²⁴⁾ y seguimiento a las 48 horas para valorar la evolución. Teniendo en cuenta el componente externo de toda otitis media, y dentro de este con-

texto terapéutico, se cree que la instilación de gotas tópicas podría mejorar la otalgia más rápidamente que mediante antiinflamatorios orales. Es más, clásicamente se han utilizado productos tópicos (anestésicos, antibióticos, corticoides...) para tratar el componente externo de toda otitis media sin criterio clínico contrastado, pero con un efecto "subjetivo" que debe valorarse en cada caso.

Ante una otitis aguda supurada con perforación timpánica en fase de resolución y que curará espontáneamente en la mayoría de los casos, la actitud expectante sería el paradigma conservador en pediatría⁽²⁵⁾. Pueden hacerse algunas excepciones: otitis media recidivante, o una reagudización de una otitis reciente. En estos últimos casos, sería conveniente la administración de un antibiótico oral⁽²⁶⁾.

Otra circunstancia digna de comentario, por su relación con el tratamiento de las otitis crónicas, es el caso de persistencia de la otorrea a pesar de haber empleado correctamente un tratamiento antibiótico oral, sobre la cual ya se ha hablado al describir las entidades clínicas que cursan con otorrea (otorrea persistente *post* otitis media aguda). Aunque esta otorrea puede deberse a la persistencia bacteriológica de la otitis media (lo que podría hacer recomendable el uso de ceftriaxona vía intramuscular⁽²⁴⁾) muchas veces, la persistencia de la otorrea se debe a un pequeño pólipo inflamatorio en el borde de la perforación que no permite ventilar el oído, a la organización de biofilms que impiden la acción del antibiótico alcanzar una concentración bactericida o a las células defensivas alcanzar una acción citotóxica^(27,28). Aquí, la aplicación de gotas tópicas nos conduce a unos resultados excelentes. Esta práctica de ubstauración común por la mayoría de especialistas, resuelve la otorrea provocada por esta entidad. Debe recordarse que, en estos casos, debemos utilizar gotas que no contengan antibióticos potencialmente ototóxicos. Los preparados con fluoroquinolonas cumplen idealmente este cometido dada su seguridad contrastada⁽¹⁰⁾.

Otro evento, especial relacionado con las otitis medias, son los episodios otorreicos en los pacientes portadores de un drenaje transtimpánico. La ausencia de otalgia y el hecho de que, en general, evolucionen espontáneamente hacia la curación imponen la actitud expectante como aproximación terapéutica⁽²⁵⁾. Existe, sin embargo, la posibilidad de que la otorrea pueda extruir el drenaje transtimpánico o de que, al espesarse, pueda obstruir la luz del tubo de ventilación volviéndolo ineficaz. Para estos casos, y según muestran estudios recientes, que equiparan los resultados de tratamiento antibiótico oral y tratamiento tópico, hay consenso sobre el tratamiento con gotas tópicas como abordaje único de estos episodios⁽²⁰⁾.

Hay que tener presente que los drenajes transtimpánicos o tubos de ventilación están indicados en pacientes con otitis medias recidivantes y se justifican muchas veces para evitar tratamientos antibióticos reiterados. Alrededor de

TABLA 1. Actitud terapéutica tópica

Entidad clínica	TTº antimicrobiano ototópico de elección	Alternativa
Otitis persistente post OMA	Tratamiento tópico con ciprofloxacina (1 aplicación / 12 horas / 10 días)	Ceftriaxona intramuscular (1 aplicación cada 24 horas / 3 días)
OMC	Tratamiento tópico con ciprofloxacina (1 aplicación / 12 horas / 10 días)	Tratamiento tópico con aminoglicósido-gentamicina, tobramicina o neomicina-con polimixina B o E (1 aplicación cada 4 o 6 horas / 10 días)
Profilaxis pre-timpanostomía	Tratamiento tópico con ciprofloxacina (única dosis pre-operatoria)	Tratamiento tópico con aminoglicósido (única dosis pre-operatoria)
Otorrea post-DTT	Tratamiento tópico con ciprofloxacina (1 aplicación / 12 horas / 10 días)	Antibiótico oral (amoxicilina 100 mg-ácido clavulánico 12,5 mg; dosis de 80 mg/kg/día en tres tomas, durante 5 días) + Tratamiento tópico con ciprofloxacina tópica o Aminoglicósido
OE Difusa	Tratamiento tópico con ciprofloxacina (1 aplicación / 12 horas / 7 días)	Tratamiento tópico con aminoglicósido-gentamicina, tobramicina o neomicina-con polimixina B o E (1 aplicación cada 4 o 6 horas / 10 días)

un 20% de niños portadores de un drenaje DTT pueden continuar sufriendo episodios de otitis media, incluso tras la correcta colocación de los tubos. En estos casos, se recomienda la prescripción de un antibiótico tópico que evite la reiteración de los tratamientos sistémicos empleados antes de la implantación de los tubos de ventilación. En pacientes de menos de 2 años, sin embargo, sigue siendo aconsejable añadir a la pauta tópica un antibiótico oral⁽²⁶⁾.

Frente al problema general de la otorrea, el especialista en ORL se encuentra quizás mejor situado para –tras una limpieza específica del oído otorreico– determinar el grado de integridad de la membrana timpánica y emitir un juicio inmediato sobre si la clínica del paciente incorpora un componente externo a una patología que inicialmente se ceñía al oído medio. Por esta razón, consideramos básica la adecuada manipulación y/o exhaustiva limpieza del CAE como factor diferencial en el éxito del tratamiento para con éstos pacientes. Por un lado, se conseguirá la eliminación de detritus y de la carga bacteriana y, por otro, un mejor diagnóstico seguido de un adecuado abordaje terapéutico tópico.

En los casos de otitis media crónica, puede que existan agudizaciones con episodios francos de otorrea sin excesiva sintomatología. Ante esta eventualidad, es preciso saber que existe un consenso que aboga por asociar al antibiótico oral, un tratamiento tópico no ototóxico⁽²⁹⁾. La utilidad del tratamiento tópico está suficientemente avalada por las revisiones disponibles de medicina basada en la evidencia y contrastadas en el apartado de revisión de este artículo.

Cuando el pediatra tiene dificultad en diferenciar la otitis crónica no colesteatomatosa de la colesteatomatosa, debe remitir al especialista ORL en el momento en que la repetición de los cuadros otorreicos vaya asociada a dificultad para visualizar un tímpano seco con perforación central no marginal.

La otitis crónica colesteatomatosa requiere un tratamiento eminentemente quirúrgico⁽³⁰⁾.

Entendiendo la complejidad del abordaje terapéutico en algunas de las patologías que cursan con otorrea en el niño en las que debe prevalecer la terapia individualizada sobre la base de un diagnóstico preciso, nos hemos propuesto facilitarles un esquema de fácil comprensión sobre la actitud terapéutica tópica que deberíamos seguir para cada una de las entidades descritas. En este sentido sintetizamos nuestros razonamientos en la tabla 1.

CONCLUSIÓN FINAL

Existe un claro consenso sobre la utilidad del abordaje tópico en el tratamiento –único o combinado– de toda una serie de entidades nosológicas óticas: otorreas tras inserción de tubos de ventilación, otitis medias crónicas no colesteomatosas o simples y, por supuesto, otitis externa. Fuera de estos casos no se da tal consenso, con lo que será el propio terapeuta quien, a partir de su experiencia particular, decida hacer un uso discrecional del tratamiento tópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bance M, Rutka JA. Topical treatment for otorrhea: issues and controversies. *J Otolaryngol* 2005; 34: 52-5.
2. Varrasso DA, et al. Otitis media: necesidad de un nuevo paradigma en educación médica. *Pediatrics* 2006; 62: 639-41.
3. Oberman JP, Derkay CS. Posttympanostomy tube otorrhea. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 110-7.
4. Myer CM. The evolution of ototopical therapy: From cumin to quinolones. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 9-11.
5. Consensus Panel, Hannley MT, Denneny JC, Holzer SS. Consensus panel report. Use of ototopical antibiotics in treating 3 common ear diseases. *Otolaryngol Head Neck* 2000; 122: 934-40.

6. Rutka J. Acute otitis externa: Treatment perspectives. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 20-2.
7. Brook I. Treatment of otitis externa in children. *Paediatr Drugs* 1999; 1: 283-9.
8. Morden NE, Berke EM. Topical fluoroquinolones for eye and ear. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1870-6.
9. Lorente J, Sabater F, Rodríguez R, Pou J, López J, García E. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las otitis externas. *Med Clin* 2006; 126: 507-13.
10. Becvarovski Z. Absorption of intratympanic topical antibiotics. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 18-9.
11. Pistorius B, Westberry K, Dreihobl M, Williams D, Bock T, Lucente FE, Shan M, Perroncel R, Heyd A, and the otitis externa study group. Prospective, randomized, comparative trial of ciprofloxacin otic drops, with or without hydrocortisone, vs. polymyxin B-neomycin-hydrocortisone otic suspension in the treatment of acute diffuse otitis externa. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1999; 8: 387-95.
12. Arnes E, Dibb WL. Otitis externa: clinical comparison of local ciprofloxacin versus local oxytetracycline, polymyxin B, hydrocortisone combination treatment. *Curr Med Res Opin* 1993; 13: 182-6.
13. Goldenber D, Golz A, Netzer A. The use of otic powder in the treatment acute external otitis. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 142-7.
14. Roland PS, Pien FD, Schultz CC, Henry DC, Conroy PJ, Wall M, Garadi R, Dupre SJ, Potts SL, Hogg LG, Stroman DW. Efficacy and safety of topical ciprofloxacin/dexamethasone versus neomycin/polymyxin B/hydrocortisone for otitis externa. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1175-83.
15. Quesada P, Lorente J, Arjona F, García M, González M, Labella T, López R, Ortega P, Unamunzaga C, Urquiza R, Serra J. Estudio multicéntrico de farmacovigilancia de ciprofloxacin ótico tópico al 0.3% en niños afectados de otitis externa difusa. *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 195-202.
16. Sabater F, Maristany M, Mensa J, Villar E, Traserra J. Estudio prospectivo doble-ciego randomizado de la eficacia y tolerancia de ciprofloxacin tópico versus gentamicina tópica en el tratamiento de la otitis media crónica supurada simple y de la otitis externa difusa. *Acta Otolaringol Esp* 1996; 47: 217-20.
17. Danisovicova A, Brezina M, Belan S et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. *Chemotherapy* 1994; 40: 209-14.
18. Acuin J, Smith A, Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media. *The Cochrane Library* 2003, Issue 2.
19. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Korres S, Tavoulari E, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children. But is associated with significant complications? *Eur J Pediatr* 2007; 166: 385-91.
20. Dohar J, Giles W, Roland P, Bikhazi N, Carroll S, Moe R, Reese B, Dupre S, Wall M, Stroman D, McLean C, Crenshaw K. Topical ciprofloxacin/dexamethasone superior to oral amoxicillin/clavulanic acid in acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics* 2006; 118(3): e561-9.
21. Force RW, Hart MC, Plummer SA, Powell DA, Nahata MC. Topical ciprofloxacin for otorrhea after tympanostomy tube placement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121: 880-4.
22. Roland PS, Kreisler LS, Reese B, Anon JB, Lanier B, Conroy PJ, Wall GM, Dupre SJ, Potts S, Hogg G, Stroman DW, McLean C. Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics.* 2004; 113: 40-6.
23. Morpeth JF, Bent JP, Watson T. A comparison of cortisporin and ciprofloxacin otic drops as prophylaxis against post-tympanostomy otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001; 61: 99-104.
24. Cervera J, Villafruela MA, Del Castillo F, Delgado Rubio A, Rodrigo G de Livia C y Picazo JJ. Consenso Nacional sobre otitis media aguda. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58(6): 225-31.
25. Clinical Practice Guideline. American Academy of pediatrics and American academy of Family physicians. Diagnosis on management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113: 1451-65.
26. Isaacson G. Porqué no actúan estas gotas óticas en mis pacientes? *Pediatrics (Ed Esp)* 2006; 62: 574-5.
27. Desrosiers M, Bendovah Z and Barbeau J. Effectiveness of topical antibiotics on staphylococcus aureus biofilm in vitro. *Am J Rhinol* 2007; 21: 149-53.
28. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Maragoudakis P, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Biofilms in ear, nose, and throat infections: how important are they? *Laryngoscope.* 2007; 117: 668-73.
29. McFadyen CA, Acuin JM, Gamble C. Tratamiento con antibióticos sistémicos versus tópicos para la secreción ótica crónica con perforación timpánica subyacente. *Biblioteca Cochrane Plus* 2006 num 4.
30. Ayache D, Schmerber S, Lavieille JP, Roger G, Gratacap B. Middle ear cholesteatoma. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2006; 123: 120-37.

Documento de Consenso sobre el posible empleo de Ácido Conjugado Linoleico (CLA), como complemento alimenticio, en la infancia y la adolescencia

J. Argente¹⁻³, A. Anadón⁴, B. Bonet⁵, C. Bousoño^{6,7}, J. Dalmau⁸, H. Escobar⁹, J.M. Moreno¹⁰, M.J. Martínez¹¹, L. Moreno¹², M. Moya^{13,14}, A. Palou¹⁵, Ll. Serra-Majem¹⁶, L. Suárez¹⁷

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Servicios de Pediatría y Endocrinología, Madrid. ²Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Pediatría. ³CIBER Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁴Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Toxicología y Farmacología. ⁵Fundación Hospital Alcorcón, Área de Pediatría y Neonatología. ⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Servicio de Pediatría. ⁷Universidad de Oviedo, Departamento de Pediatría. ⁸Hospital Infantil Universitario La Fe, Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Valencia. ⁹Gastroenterólogo Pediátrico, Madrid. ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Sección de Gastroenterología, Madrid. ¹¹Universidad de Valladolid, Departamento de Pediatría, Valladolid. ¹²Universidad de Zaragoza, Departamento de Salud Pública, Zaragoza. ¹³Hospital Universitario de San Juan, Servicio de Pediatría, Alicante. ¹⁴Universidad Miguel Hernández., Departamento de Pediatría, Alicante. ¹⁵Universidad de las Islas Baleares, Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud, Palma de Mallorca. ¹⁶Universidad de Las Palmas, Departamento de Ciencias Clínicas, Las Palmas. ¹⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Sección de Gastroenterología Pediátrica, Madrid.

Miembros del Grupo de Consenso:

- *Prof. Arturo Anadón*
Catedrático de Toxicología de la Universidad Complutense de Madrid. anadon@vet.ucm.es
- *Prof. Jesús Argente* (Coordinador)
Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. argentefen@terra.es
- *Dr. Bartolomé Bonet*
Jefe del Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. Profesor Agregado de Fisiología de la Facultad de Medicina, Universidad San Pablo-CEU. Madrid. bbbonet@fhacorcon.es
- *Dr. Carlos Bousoño*
Jefe de la Unidad de Gastroenterología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. ringerbou@yahoo.es
- *Dr. Jaime Dalmau*
Jefe de la Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil Universitario La Fe de Valencia. dalmau_jai@gva.es
- *Dr. Héctor Escobar*
Gastroenterólogo Pediátrico. Madrid. hectivec@telefonica.net
- *Dra. M^a José Martínez*
Profesora Titular de Pediatría y Jefe de Sección de Endocrinología Pediátrica. Universidad de Valladolid. mjmarsop@hotmail.com
- *Dr. José Manuel Moreno*
Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. jmoreno.hdoc@salud.madrid.org
- *Prof. Luis Moreno*
Profesor de Salud Pública, Universidad de Zaragoza. lmoreno@unizar.es
- *Prof. Manuel Moya*
Catedrático de Pediatría. Hospital Universitario de San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante. Manuel.Moya@umh.es
- *Prof. Andreu Palou*
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Dept. de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud. Universidad de las Islas Baleares. andreu.palou@uib.es

Correspondencia: Prof. Dr. Jesús Argente. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65 28009 Madrid
E-mail: jesus.argente@uam.es
Recibido: Marzo 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(3):200-206

- *Prof. Lluís Serra-Majem*
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad de
Las Palmas. lserra@dcc.ulpgc.es
- *Dra. Lucrecia Suárez*
Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.
lsuarez.hrc@salud.madrid.org

CONSENSO

El día 23 de junio de 2007, los autores de este manuscrito mantuvimos una reunión científica en Madrid, al objeto de analizar y poner al día los conocimientos existentes sobre la obesidad y el sobrepeso en la infancia y la adolescencia, así como las debidas pautas diagnóstico-terapéuticas. El resumen de lo dicho y analizado, queda reflejado en este Documento Consenso.

PREVALENCIA DEL EXCESO DE PESO EN LA INFANCIA ESPAÑOLA

En el único estudio representativo realizado en la población Española (Estudio Enkid), en sujetos de 2 a 24 años, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en varones fue del 29,5%, mientras que en mujeres el porcentaje fue del 19,0% (*Serra-Majem L, Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Ribas-Barba, L, Delgado Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. Br J Nutr, 2006; 96: S67-S72*). Por edades las mayores prevalencias se detectaron en niños y niñas de 6 a 9 años, y en niños de 14 a 17 años. Otro estudio efectuado en España (AVENA Study Group), referido a adolescentes, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en varones de 13 a 18,5 años fue del 25,7%, mientras que en mujeres, el porcentaje fue del 19,1% (*Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, Gonzalez-Gross M, Sarria A, Marcos A, Bueno M; AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab. 2005 Mar-Apr; 49(2): 71-6. Epub 2005 Mar 29*).

PAUTAS ACTUALES DE ACTUACIÓN EN EL EXCESO DE PESO EN LA INFANCIA

La Estrategia NAOS (AESAN-MS: estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. AESAN. Madrid, 2005) destaca la necesidad de practicar unos hábitos higiénico-dietéticos adecuados en los niños y adolescentes, incluyendo una alimentación variada, equilibrada y adecuada en las diferentes etapas de la vida del niño, así como la práctica de ejercicio físico con regularidad.

Estas pautas deben ser las prioritarias en el tratamiento del exceso de peso en la infancia porque, además, en su caso, los beneficios del CLA podrían verse potenciados con la

asociación de la práctica de actividad física, una dieta saludable y el uso de mezclas isoméricas equimoleculares (*Kamphuis MMJW, Lejeune MPM, Saris WHM, Westerterp-Plantinga MS. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27(7): 840-7. Malpuech-Brugere C, Verboeket-Van de Venne WPHG, Mensink RP, Arnal MA, Morio B, Brandolini M, Saebo A, Lassel TS, Chardigny JM, Sebedio JL, Beaufre B. Effects of Two Conjugated Linoleic Acid Isomers on Body Fat Mass in Overweight Humans. Obesity Research 2004; 12(4): 591-8. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 12 months and reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1118-25. Watras AC, Buchholz AC, Close RN, Zhang Z, Schoeller DA. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. Int J Obes, advance online publication: august 2006: 1-7. Syvertsen C, Halse J, Høivik HO, Gaullier JM, Nurminiemi M, Kristiansen K, Eimerhand A, O'Shea M, Gudmundsen O. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. Int J Obes, advance online publication: october 2006: 1-7).*

CONSUMO DE CLA EN LA DIETA ESPAÑOLA

El CLA está naturalmente presente en numerosos alimentos. Recientemente (*Del Campo M, Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra L. Exposición dietética al CLA en Libro Blanco Naturlinea con Tonalin. CAPSA, 2006*) se ha estimado la ingesta de CLA en España utilizando como fuentes de información los datos del panel de consumo elaborado anualmente por la Dirección General de Alimentación del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) y algunos datos de consumo alimentario (*Aranceta J, Serra Majen L, Orteza R, Entrala A y Gil A. Las Vitaminas en la Alimentación de los Españoles. Estudio Eve. Médica Panamericana; 2002*) mientras que el contenido de CLA en los alimentos se consideró a partir de la tabla de composición publicada por Chin et al. (*Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. J Food Comp Anal. 1992; 5: 185-97*). Así, aunque la información es limitada, se puede estimar un consumo medio en torno a los 100 mg por día, debiéndose destacar que se referiría de forma muy mayoritaria del isómero *c9,t11*-CLA al ser el predominante en los alimentos.

EFICACIA DEL EMPLEO DE CLA

De las evidencias disponibles puede desprenderse que el CLA es eficaz, aunque limitadamente, para reducir la masa grasa corporal en humanos, en dosis de entre 1,5 y 3,4 g por día, dependiendo de determinados factores coadyuvan-

tes, tales como la dieta, el ejercicio físico, el grupo de estudio (normopeso, sobrepeso u obesos) y el sexo (Ver <http://www.wisc.edu/fri/clarefs.htm>).

Recientemente se ha publicado una revisión a modo de meta-análisis (Whigham LD, Watras AC, Schoeller AD. *Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1203–11) que seleccionó estudios en humanos incluidos en la base de datos PubMed considerando sólo aquellos randomizados, doble ciego, controlados con placebo y en los que la composición corporal se hubiese medido usando una técnica validada. En total incluyó 18 estudios en los que se había utilizado una mezcla de isómeros purificados incluyendo *trans*-10, *cis*-12.

Esta comparación indicó que el efecto del CLA es lineal, más allá de los 6 meses de empleo, aproximándose posteriormente de forma paulatina a una asíntota a los 2 años. El análisis del efecto de la dosis indicó que la pérdida de masa grasa corporal comparada con placebo fue de $-0,024$ kg/g CLA/semana. La conclusión detallada es que el CLA reduce la masa grasa corporal. Este estudio es de particular importancia pues ha incidido en la discriminación de determinados datos de distintos estudios que podrían ocultar la utilidad real del CLA en la reducción de la masa grasa corporal, debiendo destacar a este respecto los referidos a las diferencias en los tipos de CLA utilizados y sus mezclas isoméricas; la matriz en la que el CLA es incluido y las dosis y tiempo de empleo; el grupo de sujetos del estudio (sobrepeso u obesos); los métodos validados o no de medición de la pérdida de masa grasa y el hecho de haber incluido o no la práctica de ejercicio físico o la vigilancia de la dieta.

Un estudio realizado en 108 niños obesos de entre 5 y 18 años y con un IMCr (Índice de Masa Corporal relativo) mayor de 120 a los que se les administró una dieta hipocalórica junto a 3 gramos por día de CLA por el espacio de seis meses a un año (63 fueron tratados durante 6 meses y 35 durante 12 meses) pudo comprobarse como se redujo el IMCr, desde una media inicial de 154,3 hasta 143,5. También el percentil de circunferencia de cintura se redujo desde una media de 92,8 al inicio hasta 88,7 al año (Moya M, Juste M, Carratalá F. *Utilización del ácido linoleico conjugado en el niño y adolescente obesos. Rev Ped Esp* 2007; 63: 453-7).

En el otro estudio realizado en la edad pediátrica (Bonnet B, Quintanar A, Viana M. *Efectos de la suplementación con ácido linoleico conjugado sobre parámetros relacionados con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos. XVIII Congreso de la SEMA. Oviedo, 2007*) se determinaron los efectos de la administración durante 16 semanas de 3 gramos de CLA por día en 22 adolescentes (y 20 tratados con placebo) con obesidad y resistencia a la insulina sobre el peso, perfil lipídico y sensibilidad a la insulina. Con el tratamiento, se observó una disminución en el peso corporal y el IMC.

De estos estudios se deduciría que el CLA, especialmente cuando se administra en periodos prolongados, reduce el IMC, el IMCr, la circunferencia de cintura y el peso en niños y adolescentes obesos.

La mayor significación es, sin duda, en el estudio de Bonnet, el hecho de que la administración de CLA mejore la resistencia a la insulina, como lo ponen de manifiesto la disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, así como la reducción en el índice de resistencia a la insulina, en los niños que recibieron la suplementación con CLA, dicho efecto no se aprecia en el grupo placebo, a pesar de mostrar una pérdida de peso similar a la del grupo tratado con CLA. En los pacientes que recibieron CLA, al cesar la administración del mismo, tanto los valores de insulina plasmática como de glucosa, así como el índice de resistencia a la insulina, recuperaron los valores observados antes del inicio del tratamiento con CLA. Este aumento de la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los niveles plasmáticos de insulina y glucosa permite sugerir que el CLA podría contribuir a la disminución del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, dos hechos relacionados con la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

Cabe destacar la importancia que ha tenido sobre el mejor conocimiento del consumidor tipo y sus hábitos de consumo la realización de un Post Launch Monitoring (PLM) (Anadón A, Palou A, Pariza M, Serra M, Vilanova E, Echevarría J, Hernández M, Iglesias JR, Blásquez J, Carreras M, Morán J, Pérez MA. *Artículo Especial: Post Launch Monitoring (PLM) de productos Naturlínea con Tonalín. Rev Esp Nutr* 2006; 12(1): 38-52, 2006). De igual modo, merece la pena subrayar como, en el estudio de impacto y hábitos nutricionales realizado recientemente, se ha evidenciado que los consumidores de CLA no han variado, y en todo caso han mejorado en lo sustancial, sus hábitos dietéticos (Serra L, Echevarría J, Hernández M, Iglesias JR, Morán J. *Estudio de hábitos e impacto nutricional en los consumidores de Naturlínea con Tonalin. Nutr Clin Diet Hosp. –en prensa–*).

SEGURIDAD DEL EMPLEO DE CLA

Se han descrito en la literatura consumos habituales y continuados de CLA en algunos países, procedente de alimentos de hasta 1 g por día sin haberse reportado reacciones adversas, aunque deba considerarse que el isómero natural más abundante del CLA en los alimentos es el isómero *cis*9, *trans*11-CLA.

A través de las referencias documentales disponibles, tanto de estudios de toxicidad en animales de laboratorio como en ensayos clínicos en el hombre demuestran que el CLA mezcla isomérica 50:50 (*c*9,*t*11 y *t*10,*c*12) no origina efectos adversos. CLA posee buena tolerancia en sujetos adultos con sobrepeso hasta dosis de 3.4 gramos por día

durante 2 años. Otros estudio publicado (*Whigham LD, O'Shea M, Mohede ICM, Walaski HP, Atkinson, RL. Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. Food Chem Toxicol 2004; 42, 1701-9*) demuestra que el CLA administrado a sujetos obesos durante 12 meses a dosis de 6 gramos por día son bien toleradas sin que aparecieran reacciones adversas.

Nos remitimos también a los estudios toxicológicos en animales de laboratorio incluidos en el expediente GRASS-FDA y al respecto, cabe referirnos de modo específico a los estudios de toxicidad subcrónica en roedores (*BASENIH Conference on CLA, May 2002, Bethesda, Maryland, USA. O'Hagan S and Mezel A. A subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. Food Chem Toxicol 2003; 41:1749-1760*) que permite identificar un NOAEL (nivel sin efecto adversos observado) de 2,4 gramos de CLA por kg de peso corporal y día, en ratas macho, basado en una hipertrofia hepática. Teniendo en cuenta los estudios realizados en niños y adolescentes (de peso medio corporal 40 kg) con dosis de 3 g de CLA por persona y día (equivalente a 75 mg/kg peso corporal y día) en donde no se observó ningún efecto, la dosis administrada en estos estudios equivaldría un 3,1% del NOAEL.

En lo que se refiere a estudios en la infancia, en el estudio de Moya (*Moya M, Juste M, Carratalá F. Utilización del ácido linoleico conjugado en el niño y adolescente obesos. Rev Ped Esp 2007; 63: 453-7*) se realizaron determinaciones bioquímicas incluido el perfil lipídico (niveles séricos de colesterol C-LDL, colesterol C-HDL e insulina), que estuvieron dentro de lo normal en el grupo tratado con CLA. En el estudio de Bonet (*Bonet B, Quintanar A, Viana M. Efectos de la suplementación con ácido linoleico conjugado sobre parámetros relacionados con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos. XVIII Congreso de la SEMA. Oviedo, 2007*) no se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y colesterol en HDL entre los niños tratados con CLA o placebo. Al igual que sucede con los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, al inicio del estudio los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y adiponectina, así como el índice de resistencia a la insulina (HOMA) fueron similares en ambos grupos. Sin embargo destaca un comportamiento diferente con el tratamiento, ya que los pacientes que recibieron CLA mostraron una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y una reducción en el HOMA. Efecto que no se observó en el grupo que recibió tratamiento con placebo.

El objetivo del tratamiento del exceso de peso es conseguir un peso adecuado a la talla y conservar posteriormente un peso dentro de los límites normales, junto a un crecimiento y desarrollo normales. Los niños obesos crecen con mayor rapidez y alcanzan antes la pubertad que los ni-

ños delgados. Las dietas restrictivas reducen este ritmo acelerado de crecimiento, que está mediado por la insulina y por IGF1. Después de la pubertad no se aprecian diferencias entre las tallas de obesos y delgados, ya que el periodo puberal es más precoz y más breve en los obesos. Los estudios que sustentan la hipótesis de que la sobrenutrición acelera el crecimiento lineal, fueron reportados entre los años de 1960-1970 (*Hernández M. Fisiología del crecimiento y desarrollo somático. En: Sánchez Villares E, ed. Pediatría Básica. Madrid: Idepsa; 1980. p. 139-150*).

El patrón de crecimiento en la obesidad se caracteriza por una aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Habitualmente va acompañado de desarrollo sexual precoz, y por esta razón, aunque a lo largo de la infancia y adolescencia tienen una talla superior a la media, en la edad adulta no se encuentran diferencias significativas. No se ha encontrado una explicación satisfactoria para la aceleración del crecimiento, sin embargo, se ha descrito una serie de cambios en el patrón secretorio de la GH, de su actividad y del sistema periférico del eje GH/IGF, que no siempre han sido concordantes (*Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek CE, Orskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. Metabolism 1995; 44: 37-44*). En un estudio efectuado por Argente et al. (*Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chowen JA, Hernández M. Multiple endocrine abnormalities in the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) axes in prepubertal children with exogenous obesity: Effect of short and long-term restriction caloric diet. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2076-83*), referidos a sus datos de normalidad (*Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervás F, Stene M, Hernández M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age and sex related changes. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1522-8*), demuestran la existencia de múltiples anomalías en el eje GH-IGF en niños prepuberales con obesidad, planteando la hipótesis de que la elevación de los niveles de IGF-I libre pudiera ser responsable del patrón de crecimiento y maduración ósea en estos niños.

En los estudios realizados sobre niños y adolescentes obesos se ha podido comprobar como el uso de CLA no produjo alteraciones en los patrones habituales de crecimiento y que lo conservó a tenor de su estadio puberal, siendo la velocidad de crecimiento al final de este periodo de un año de 5,1 cm/año con un intervalo de 4,9-9,0 cm/año (*Moya M, Juste M, Carratalá F. Utilización del ácido linoleico conjugado en el niño y adolescente obesos. Rev Ped Esp 2007; 63: 453-7*). Datos similares fueron obtenidos en el estudio de Bonet (*Bonet B, Quintanar A, Viana M. Efectos de la suplementación con ácido linoleico conjugado sobre parámetros relacionados con el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos. XVIII*

Congreso de la SEMA. Oviedo, 2007) en el que el crecimiento de ambos grupos fue similar a lo largo del periodo de intervención.

En la literatura, el estudio de Larsen (Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, Astrup A. *Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. Am J Clin Nutr* 2006; 83: 606-12) determinó la evolución de GH e IGF-I a lo largo del periodo de intervención sin observarse ninguna variación entre los grupos tratados con CLA o placebo, aunque el CLA no previno la reganancia de peso corporal perdido mediante dieta hipocalórica.

EMPLEO DE CLA EN LA INFANCIA

De los datos publicados por Pariza (Pariza MW. *Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. Am J Clin Nutr* 2004; 79 (suppl): 1132S-6S) que muestran un modelo desarrollado para el mecanismo propuesto de control de la grasa corporal (apoptosis adipocitaria, disminución del acúmulo de grasa y aumento de la movilización grasa en el adipocito) por el *trans*-10,*cis*-12 de CLA, el isómero responsable de la inducción del efecto fisiológico de reducción de la masa grasa corporal, se puede plantear que el CLA podría resultar más útil en el control del sobrepeso infantil, atendiendo además a que, como se ha demostrado en adultos, es en el sobrepeso donde el CLA despliega claramente su potencial de reducción de masa grasa (Kreider RB, Ferreira MP, Greenwood M, Wilson M, Almada AL. *Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance-training on body composition. Bone density, strength, and selected hematological markers. J Strength Cond Res* 2002; 3: 325-34. Kamphuis MMJW, Lejeune MPGM, Saris WHM, Westerterp-Plantinga MS. *The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(7): 840-7. Malpuech-Brugere C, Verboeket-Van de Venne WPHG, Mensink RP, Arnal MA, Morio B, Brandolini M, Saebo A, Lassel TS, Chardigny JM, Sebedio JL, Beaufrere B. *Effects of Two Conjugated Linoleic Acid Isomers on Body Fat Mass in Overweight Humans. Obesity Research* 2004; 12(4): 591-8. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. *Conjugated linoleic acid supplementation for 12 months and reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1118-25. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmundsen O. *Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. J Nutr* 2005; 135: 778-84. Watras AC, Buchholz AC, Close RN, Zhang Z, Schoeller DA. *The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preven-*

ting holiday weight gain. Int J Obes, advance online publication: august 2006: 1-7. Syvertsen C, Halse J, Høivik HO, Gaullier JM, Nurminiemi M, Kristiansen K, Einerhand A, O'Shea M, Gudmundsen O. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. Int J Obes, advance online publication: october 2006: 1-7).

En todo caso, las evidencias sugieren una función relevante del CLA en reducir la ganancia de grasa más que en reducir el peso, algo que parece darse también en el grupo infantil.

RECOMENDACIONES SOBRE INGESTA DIARIA DE CLA EN LA INFANCIA

En función de los estudios de eficacia y de seguridad disponibles, se considera que la dosis de complementación de CLA para obtener los fines perseguidos de reducción de la masa grasa en los grupos definidos de consumo y en población adulta (sin perjuicio de las recomendaciones para grupos definidos, señalados más adelante) se situaría entre 1,5 y 3,4 gramos por día.

Los dos estudios realizados en niños y adolescentes utilizaron una dosis de 3 gramos de CLA por día, dosis que no indujo efectos no esperados. Considerando las dosis máximas aportadas en estudios a largo plazo realizados sobre sujetos con sobrepeso podría establecerse una dosis empírica por kilo de peso y día. Así, gracias al estudio de Gaullier et al. (Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. *Conjugated linoleic acid supplementation for 12 months and reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1118-25) que aportó 3,4 gramos de CLA por día a sujetos con sobrepeso que pesaban como media 80,7 kilos, la dosis diaria que resulta sería de 42 mg/kg y podría proponerse como punto de partida. Cabe destacar que en España alrededor del 5-10% ya se estarían ingiriendo con la alimentación habitual.

EDAD MÍNIMA EN EL COMIENZO DEL EMPLEO DE CLA EN LA INFANCIA

La obesidad infantil constituye un gran desafío en la atención de Salud actual, dado el aumento de su prevalencia en España (Aranceta J, Serra LI. *Obesidad infantil y juvenil. Estudio Enkid. Ed. Masson; 2001*), que tiene consecuencias psicológicas y traumatológicas a corto plazo y que se le reconoce como el principal factor de riesgo epidemiológico para las enfermedades crónicas más frecuentes del adulto. Sin embargo, tras variadas modalidades terapéuticas, no se consigue hasta ahora obtener una disminución de las cifras de obesidad.

Un aspecto importante a considerar en las estrategias de atención de los niños obesos es la recuperabilidad, pues el riesgo de obesidad del adulto está directamente relacionado con la edad de aparición y con el tiempo de duración de

ella; sin embargo, su tratamiento tiene una alta tasa de fracaso y de recidiva, transformándola por lo tanto, en poco motivadora para la estructura de salud, para el equipo profesional y para la propia familia del afectado. Se hace necesario entonces optimizar la atención y los recursos disponibles para el manejo de este problema, considerando modalidades de tratamiento más precoces y que ofrezcan mejores resultados (*Committee on Nutrition. AAP. Prevention of Pediatric Overweight and Obesity. Pediatrics* 2003; 112: 424).

Hay que señalar que la primera infancia es un periodo crítico para el desarrollo de la obesidad a causa del rebote adiposo. Es el momento, por lo general entre los cuatro y seis años, en que la adiposidad empieza a aumentar, tras un nivel bajo durante los primeros años de vida. Los estudios revelan que, cuanto más temprano se produce el rebote adiposo y cuanto mayor es el peso de un niño en ese momento, más posibilidades tiene éste de ser un adulto obeso. La American Academy of Pediatrics (*American Academy of Pediatrics. Guidelines for Health Supervision III. 3ª ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove, Ill, 1997*) recomienda una intervención precoz y aconseja calcular anualmente el índice de masa corporal (IMC), realizar una evaluación nutricional y proporcionar orientación en cada visita de seguimiento.

La ventaja de tratar a los niños con exceso de peso en la primera infancia es que parecen responder a las intervenciones más fácilmente que los niños mayores. Este éxito puede deberse a que los niños pequeños dependen de los padres para la planificación dietética y de las actividades, a que los hábitos del niño son relativamente recientes o al tamaño más pequeño de su cuerpo, que permite un cambio de peso mayor con ajustes más pequeños del equilibrio energético (*Story M, Neumark-Stzainer DR, Sherwood NE y cols. Management of child and adolescent obesity: Attitudes, barriers, skills, and training needs among health care professionals. Pediatrics* 2002; 110(1): 210-4).

En consecuencia, los pediatras que están preparados para tratar el sobrepeso en niños pequeños seguramente serán recompensados con un éxito mayor. Cuando elaboren una estrategia de tratamiento, deben recordar que están compitiendo contra el rebote adiposo y que las células adiposas acumuladas durante este periodo necesitarán alimentación el resto de su vida. Por esta razón, la discusión científica se centra en los niños menores de siete años (*American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics* 2003; 112(2): 424-30).

De especial relevancia es la comprensión de que el adipocito es un “órgano endocrino”, desde el que se sintetizan diferentes péptidos con acciones a distancia y, en particular, sobre el hipotálamo (*Martos-Moreno GA, Argente J. Clinical implications of adipokines in pathophysiology: State*

of the art. J Endocrinol Invest 2006; 29: 28-34), habiéndose establecido por este grupo valores de normalidad para las diferentes adipokinas y analizado su efecto en la obesidad (*Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Pediatrics* 1997; 131(6): 833-8 y (*Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6 and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. Eur J Endocrinol* 2006; 155: 429-34).

Existe poca experiencia sobre el uso de CLA en la infancia. En el Post Launch Monitoring de Naturlinea con Tonalin pudo evidenciarse como el consumo en menores de 15 años fue del 1,7% (*Anadón A, Palou A, Pariza M, Serra L, Vilanova E, Echevarría J, Hernández M, Iglesias JR, Blázquez J, Carreras M, Morán J, Pérez MA. Post-launch monitoring (PLM) de productos Naturlinea con tonalin. Rev Esp Nutr Comunitaria* 2006; 12(1): 38-52). En el estudio del Prof. Moya se seleccionaron niños obesos a partir de los 5 años de edad, obteniéndose buenos resultados y la ausencia de efectos no esperados.

Recientemente y por vez primera la OMS ha publicado gráficos normalizados del índice de masa corporal (IMC) para niños de hasta cinco años, lo que no sólo resulta particularmente útil para la vigilancia de la creciente epidemia de obesidad infantil sino que explica la filosofía de este organismo en cuanto a la intervención terapéutica cada vez más precoz (www.who.int/childgrowth/en/).

OPINIONES SOBRE “LA DECLARACIÓN O INDICACIÓN DE PROPIEDADES SALUDABLES” EN LOS PRODUCTOS CON CLA

Existe evidencia científica a favor de que el CLA “puede ayudar a reducir la grasa corporal”, sin perjuicio de las diferentes respuestas que pueden darse en diferentes grupos de población y según las condiciones de uso. En cualquier caso, se constata la importancia de mantener que a este reclamo debería añadirse una declaración en la que se indique la importancia de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable, acompañados de la práctica de ejercicio físico.

Cabe llamar la atención sobre las medidas transitorias previstas en el nuevo Reglamento (CE) nº 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos que establece que las declaraciones de propiedades saludables que no hayan sido objeto de evaluación y autorización en un Estado miembro podrán seguir utilizándose siempre que se efectúe una solicitud en virtud del presente Reglamento antes del 19 de enero de 2008 y situaciones similares.

RECOMENDACIONES SOBRE “AVISOS IMPORTANTES/WARNING NOTES” EN EL ETIQUETADO DE LOS PRODUCTOS CON CLA

En razón de los pocos estudios disponibles sobre el efecto del CLA sobre los distintos grupos poblacionales, y hasta no obtener más evidencias científicas concretas, parece aconsejable mantener en el etiquetado unas notas de aviso que hagan referencia a la inadecuación de los productos con CLA para niños, embarazadas, lactantes y pacientes con resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus. La utilización de CLA en personas no adultas se podría plantear preliminarmente (véase el siguiente apartado) sólo bajo un control y seguimiento médico individualizado.

RECOMENDACIONES SOBRE LA NECESIDAD DE REORIENTAR LOS ESTUDIOS, Y PARTICULARMENTE ENSAYOS CLÍNICOS, CON LOS PRODUCTOS CON CLA EN LA INFANCIA

Existen pocos datos sobre el uso de CLA en la infancia y la adolescencia, por lo que se requieren más estudios. Los

datos obtenidos sobre la reducción del IMC e IMCr aconsejan realizar nuevos estudios que incidan más en la valoración apropiada de la reducción de masa grasa corporal que permitan identificar apropiadamente el consumidor-diana y aspectos relacionados con el target etario concreto y diferencias entre sexos. La valoración de la seguridad es igualmente importante, en especial sobre patrones de crecimiento y aspectos metabólicos relacionados con el binomio insulina/glucosa, adipokinas adipocitarias, marcadores de inflamación, así como, en su caso, el estudio de las condiciones de reversibilidad de eventuales cambios en estos parámetros.

De igual manera, se debe avanzar en el conocimiento de las interacciones beneficiosas del CLA con otros ingredientes/ nutrientes que estimulan su eficacia sobre la reducción de masa grasa corporal a través de vías diferentes como la termogénesis o/y minimicen los aspectos de seguridad en colectivos particulares en busca de beneficios adicionales y reducción de posibles riesgos en grupos concretos de consumidores.

Desgaste profesional y entorno laboral de los pediatras de Atención Primaria

R.G. Suárez López de Vergara¹, C.R. Rodríguez Fernández Oliva²,
J.M. Dorta Delgado³, M. Dorta Suárez⁴, A. Aguirre-Jaime⁵

*Centros de Salud de Finca España¹, La Cuesta², Laguna-Mercedes³, Universidad Autónoma Madrid⁴
Unidad de Investigación del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife⁵*

RESUMEN

Objetivo: Identificar la posible asociación entre el grado de desgaste profesional y percepción de problemas laborales, en el ejercicio asistencial de los pediatras de Atención Primaria de Tenerife.

Material y Método: Estudio transversal mediante cuestionario Maslach Burnout Inventory (MBI) para valorar el desgaste profesional o Burnout (BO), y preguntas relativas a la percepción de los problemas profesionales. Encuesta anónima a los 102 pediatras de Atención Primaria (AP) de Tenerife. Se describen las distribuciones conjuntas de las dimensiones del MBI, sexo, edad, integración en Equipo, demanda asistencial, confianza en la dirección del Centro y Gerencia. Las comparaciones se realizan mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables ordinales o la Chi⁽²⁾ de Pearson para categóricas a un nivel $p \leq 0,05$.

Resultados: Tasa de > participación: 66%. Presentaron alto nivel de agotamiento emocional 55%, alto nivel de despersonalización 33% y baja realización personal 47%. El 8% presentan un desgaste profesional total. No se encontró diferencia significativa en el BO por sexo, ni edad. Los pediatras integrados en Equipos presentaban mayor despersonalización ($p = 0,03$). A mayor duración del ejercicio profesional, mayor porcentaje con nivel medio-alto de agotamiento ($p = 0,04$). La elevada demanda asistencial se asocia de forma negativa con el estado de ánimo, arrojando un nivel medio-alto de agotamiento ($p = 0,006$). Encontramos niveles medio-altos de despersonalización entre quienes no se consideran apoyados por la Administración de su Centro ($p = 0,005$), no confían en la Dirección de su Centro ($p = 0,04$) y no confían en la Gerencia para solucionar los problemas de trabajo ($p = 0,02$).

Correspondencia: R.G. Suárez López de Vergara Urb. Guajara Delta 55. 38205 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife
E-mail: rgsuarez@comtf.es
Recibido: Marzo 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(3):207-212

Conclusiones: Los pediatras de Atención Primaria de Tenerife, presentan niveles altos de Síndrome de Burnout asociados a una percepción negativa hacia la Administración.

Palabras clave: Síndrome de Burnout; Pediatras; Atención Primaria.

ABSTRACT

Objetives: To identify possible association among level of Burnout Syndrome and perception of job problems, on the service of providing care in Paediatricians Primary Care.

Methods: Cross-sectional study though Maslach Burnout Inventory (MBI) questionnaire to estimate (BO) Burnout Syndrome and questions about perception of work problems. Anonymous questionnaire to on hundred and two Primary Care Paediatricians in Tenerife. MBI dimension are described in relation with sex, age, outfit integration, assistance demand, director confidence, and management. Comparisons are performed with U Mann-Whitney for ordinal variables or Chi⁽²⁾ Pearson for categorical variable ($p \leq 0,05$).

Result: Participation rate was 66%, high level of emotional exhaustion: 55%, high level of depersonalization: 33%, low personal achievements: 47%. Presents total BO: 8%. There was not found significantly differences between sex or age in BO. Paediatrics inside out fits showed higher depersonalization ($p = 0,03$). For long time of professional care service, higher percentage of quite severe emotional exhaustion ($p = 0,04$). The high assistance demand was found to be related with wood, as negative bringing out in moderate-severe level of emotional exhaustion ($p = 0,006$). We founded moderate-severe levels of depersonalization among people who do not feel support from administration centre ($p = 0,005$), do not have confidence on director ship ($p = 0,04$) and do not have confidence on management to settle work problems ($p = 0,02$).

Conclusions: Tenerife's Primary Care Paediatrics show high level on BO related with negative perception of Administration.

Key words: Burnout; Paediatrics; Primary Care.

INTRODUCCIÓN

La Atención Primaria constituye un eslabón fundamental, en garantizar el derecho constitucional de los españoles a la protección de la salud, siendo la principal puerta de entrada al sistema sanitario. En dicho marco de actuación, los Pediatras de Atención Primaria, ofrecen al niño una medicina integral.

El pediatra de Atención Primaria en su ejercicio diario, se enfrenta a diferentes problemas: escaso tiempo que puede dedicar a cada uno de sus pacientes, falta de medios disponibles, exceso de tareas burocráticas que impiden desarrollar las competencias para su adecuada actuación médica. Todo ello, dificulta el trabajo en Equipo, las labores de prevención y promoción de la salud, la docencia y la investigación, así como la coordinación con la Atención Especializada. El pediatra tiene una distribución del trabajo que varía según: la zona donde trabaja, número de niños asignados, número de consultas diarias y de la frecuentación de las mismas⁽¹⁾.

En este ámbito de actuación, se ha analizado la actividad pediátrica y el desgaste del profesional.

Este desgaste profesional o síndrome de Burnout, ha sido definido como "un síndrome de agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal", que puede ocurrir entre individuos cuyo trabajo implica atención o ayuda a personas⁽²⁾.

El padecimiento del síndrome Burnout, se asocia factores de riesgo en tres ámbitos principales: personales, profesionales y de la organización.

Para identificar el síndrome, el mejor cuestionario que disponemos en la actualidad es el Maslach Burnout Inventory (MBI). En nuestro país, autores como Moreno et al⁽³⁾ y Gil et al⁽⁴⁾ han realizado versiones en castellano del MBI, y han validado la adaptación a nuestro idioma del cuestionario clásico.

El cuestionario MBI mide frecuencia e intensidad del "Burnout". Consta de 22 ítems en total, donde se diferencian tres subclases o subescalas, que miden a su vez los tres factores o dimensiones que conforman el síndrome: Agotamiento emocional (AE), Despersonalización (DP), y Realización Personal (RP).

Para combatir el Síndrome de Burnout es necesario realizar medidas preventivas ya que con frecuencia el diagnóstico precoz es complicado, y la diferencia entre un simple desgaste y el padecimiento del síndrome Burnout es muy sutil⁽⁵⁻⁹⁾.

Para el estudio de la percepción de los problemas profesionales nos basamos en las encuestas realizadas en los trabajos de Morell et al⁽¹⁰⁾ y de Hernández et al⁽¹¹⁾, donde se valoran el perfil del profesional, ámbito de actuación asistencial, relaciones con el Equipo y con la Organización.

Hasta el momento, existe escasa información acerca de la posible afectación por este síndrome de Burnout en el colectivo de pediatras de Atención Primaria (AP) y su asociación con los problemas asistenciales y organizativos. El objetivo del presente trabajo es determinar el grado de desgaste profesional (BO) y su posible asociación con la percepción de los problemas profesionales en el ejercicio asistencial^(12,13), de los médicos pediatras de AP de Tenerife.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal mediante cuestionarios anónimos enviados por correo, a todos los pediatras de Atención Primaria de la isla de Tenerife, con participación voluntaria.

Para medir el grado de desgaste profesional se empleó el cuestionario MBI. Para medir la percepción de los problemas de tipo laboral, se acompañó a éste, un cuestionario elaborado a partir de encuestas realizadas por Morell et al⁽¹⁰⁾ y de Hernández et al⁽¹¹⁾. Este cuestionario constaba de diez preguntas relativas a: 1) trabajar en equipo; 2) ayuda en la consulta; 3) sustituciones; 4) presión asistencial; 5) sensibilidad de los Gestores; 6) promoción profesional; 7) satisfacción salarial; 8) apoyo de medios diagnósticos; 9) condiciones laborales y 10) apoyo de enfermería⁽¹²⁾. Se valoró cada pregunta en una escala del 1 al 10 según el grado de preocupación, correspondiendo el mayor grado de preocupación al valor 10. Se tomó como punto de corte el valor ≥ 7 en el grado de valoración siguiendo el sistema Gallup.

En la encuesta se hicieron otras preguntas relativas a: edad, sexo, estado civil, número de hijos, lugar de trabajo, turno de trabajo, integración en Equipos de Atención Primaria o Ambulatorio, situación laboral, tiempo trabajado para el Sistema Nacional de Salud, años de ejercicio profesional, aumento del estrés en el último año, tipo de demanda asistencial, influencia de la demanda en el estado de ánimo, y preguntas relativas a asuntos laborales: apoyo por cita previa, por la administración del Centro de Salud, por la Dirección/Gerencia de SCS, confianza en la dirección del Centro de Salud, o en la Dirección/Gerencia del SCS.

Procesamiento de datos

La descripción se realiza mediante la mediana y el recorrido intercuartílico debido a la naturaleza ordinal de las mediciones. Las comparaciones de variables, Burnout AE, DP y RP, clasificadas como Bajo y Medio-Alto entre los diferentes grupos de interés, se realizan con las pruebas Chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher, y las comparaciones de las escalas ordinales se realizan con la prueba U de Mann-Whitney. Todas las pruebas de hipótesis son bilate-

TABLA 1. Porcentajes obtenidos en las tres subescalas de Burnout y sexo (NS)

Sexo	Agotamiento emocional		Despersonalización		Realización personal	
	Nivel medio-alto	Nivel bajo	Nivel medio-alto	Nivel bajo	Nivel medio-alto	Nivel bajo
Hombre	35%	17%	41%	23%	33%	30%
Mujer	65%	83%	59%	77%	67%	70%

TABLA 2. Porcentajes obtenidos en las tres subescalas de Burnout y edad (NS)

Edad	Agotamiento emocional		Despersonalización		Realización personal	
	Nivel medio-alto	Nivel bajo	Nivel medio-alto	Nivel bajo	Nivel medio-alto	Nivel bajo
Grupo I	35%	58%	31%	48%	46%	37%
Grupo II	22%	8%	22%	16%	24%	7%
Grupo III	43%	33%	47%	36%	30%	56%

rales a un nivel de significación del 5%. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 13,0 de SPSS™ Co, Chicago, ILL, U.S.A.

RESULTADOS

De los 102 médicos que conforman el colectivo de pediatras de Tenerife, a los que se envió el formulario, respondieron 67 (66%), de los cuales el 32% eran hombres y 68% mujeres. La distribución según el rango de edad fue: 25-40 años, 40% (Grupo I); 41-45 años, 19% (Grupo II); 46-65 años, 41% (Grupo III).

El 55% de los encuestados presentaban nivel alto de Agotamiento emocional(AE), 24% nivel medio y 21% nivel bajo, con una mediana de 29 puntos (20-36). El 30% presentan un nivel alto de Despersonalización (DP), el 21% nivel medio y 49% nivel bajo, en general la DP es de 6 (2-10) puntos. El 47% tiene un nivel bajo de Realización personal (RP), 30% nivel medio y 23% nivel alto, con una mediana de 39 (34-44) puntos.

El 8% presentan un Síndrome del Burnout completo, es decir un alto nivel de AE y DP, junto con nivel bajo de RP. En el 92% restante, se presentan diferentes grados dentro de las subescalas del Síndrome: el 80% niveles medio-alto de AE, 52% de DP y el 54% niveles bajos de RP. En las Tablas 1 y 2 se muestran los porcentajes de las tres subescalas de BO en relación al sexo y a la edad.

No se alcanza la significación estadística de la diferencia de proporciones de niveles de AE, DP y RP por sexo, ni edad. Tampoco se alcanza significación en las diferencias del BO respecto al estado civil, ni el tener hijos o el número de éstos.

Los pediatras integrados en Equipos de Atención Primaria (EAP) presentaban mayor nivel medio-alto de DP con respecto a los no integrados ($p = 0,03$), no encontrando diferencias en AE, ni RP (Fig. 1).

No se encontró diferencia con significación estadística en las tres subescalas del BO respecto a la situación laboral con plaza en propiedad, interinidad u otro tipo de contrato, así como el tipo de turno de trabajo (mañana, tarde o deslizando).

Se observó que a mayor número de años de ejercicio, mayor el porcentaje de pediatras con nivel medio-alto de AE ($p = 0,04$).

No se encontró relación significativa entre el BO y el aumento del estrés en los últimos doce meses, ni con la percepción de la elevación de la demanda asistencial. No obstante, la elevada demanda asistencial se asocia negativamente en el estado de ánimo de los pediatras, a un nivel medio-alto de AE ($p = 0,006$) (Fig. 2).

Encontramos niveles medio-altos de DP, en los pediatras que no se consideran apoyados por la Administración de su Centro de Salud ($p = 0,005$), los que no confían en la Dirección de su Centro de Salud para apoyarle en los problemas que se plantean en su trabajo ($p = 0,04$)(Fig. 3), así como los que no confían en la Dirección/Gerencia para solucionar los problemas que se plantean en su trabajo ($p = 0,02$)(Fig. 4).

A pesar de que el 88% de los pediatras no se considera apoyado por la Dirección/Gerencia, éstos presentan niveles elevados de Realización Personal ($p = 0,03$).

En la Percepción de problemas laborales, encontramos nivel medio-alto de RP en los pediatras que les preocupaba la no sustitución del personal ($p = 0,03$) y la presión asistencial ($p = 0,02$). Por último, los que mostraban nivel medio-alto de DP les preocupaba las retribuciones ($p = 0,02$) y el apoyo de enfermería ($p = 0,03$).

DISCUSIÓN

La personalidad del profesional desempeña un papel en el desgaste profesional, como ha quedado demostrado en

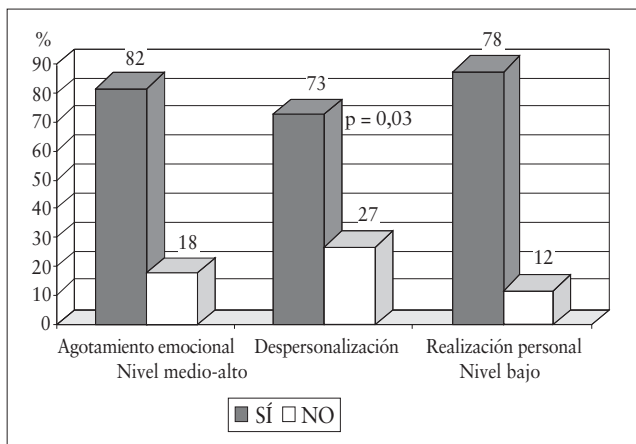


FIGURA 1. Integración en Equipo de Atención Primaria y Síndrome de Burnout.

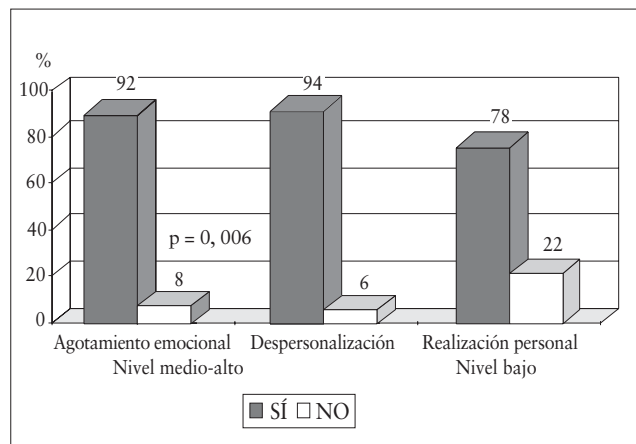


FIGURA 2. Influencia de la demanda asistencial en el estado de ánimo del pediatra y Síndrome de Burnout.

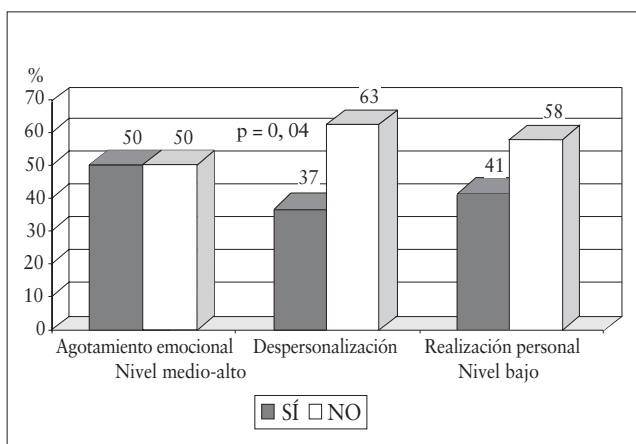


FIGURA 3. Confianza Dirección del Centro de Salud y Síndrome de Burnout.

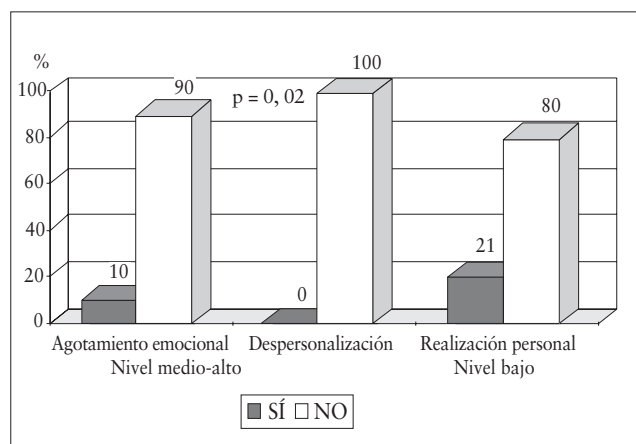


FIGURA 4. Confianza Dirección/Gerencia de Atención Primaria del Servicio Canario de Salud y Síndrome de Burnout.

otros estudios⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, sin embargo en este trabajo hemos concentrado nuestra atención en los factores del entorno laboral, que podrían estar asociados al síndrome de Burnout.

Obtenemos un aceptable índice de respuesta a la encuesta, coincidiendo con otros autores⁽¹⁸⁻²⁵⁾.

Nuestros resultados muestran un alto grado de agotamiento emocional similar al hallado por otros autores^(19,22,26), sólo superado por los trabajos de Matías Cubillo et al⁽¹⁸⁾ realizados en médicos de familia, con un 68% de AE. Siendo nuestros resultados superiores a los referidos por otros investigadores^(20,23-25,27-31). Respecto al alto grado de Despersonalización encontrado en nuestro estudio, es mayor a los trabajos referidos anteriormente y sólo es superado por el realizado por Esteva et al⁽²²⁾ y Molina Sigüero et al⁽²⁶⁾, en el ámbito de medicina de familia y pediatría. Y por último, en relación a la baja Realización personal, nuestros valores son superiores a los referidos en otras investigaciones^(22,24,31).

En nuestro estudio no se halló relación del BO con el género, el estado civil y el tipo de plaza ejercida, como lo han referido otros autores^(20,25-27). Sin embargo, el BO se asoció al hecho de ser pediatra de EAP, al igual que lo referido por Molina Sigüero et al⁽²⁶⁾.

Respecto a los factores relacionados con el mayor tiempo de ejercicio de la profesión, coincidimos con lo obtenido por otros autores^(20,22,29) que aseguran un mayor desgaste profesional en relación a los años de ejercicio.

La demanda asistencial elevada es un factor desencadenante de AE^(18-20,26), y como comentan Molina Sigüero et al⁽²⁶⁾ en su trabajo, los pediatras mostraron un BO elevado en relación al mayor tiempo que emplean diariamente para la asistencia pediátrica, lo que a su vez se asocia al pensamiento de abandono de la profesión^(21,28).

En numerosas ocasiones se ha postulado la existencia de dificultades de entendimiento entre el médico asistencial y la organización sanitaria. Matías Cubillo et al⁽¹⁸⁾ afirman

que existe una mala relación con ellos. En nuestro trabajo los pediatras que presentan niveles medio-alto de BO, refieren no sentirse respaldados por la Administración, no obstante, al ser un estudio transversal, valoramos la existencia del síndrome y sus grados, pero no podemos afirmar el motivo del mismo.

La percepción de los problemas por parte de los pediatras están en relación con el BO, y su mayor preocupación se centra en la gran presión asistencial⁽³²⁾ y la falta de sustitución del personal⁽³³⁾.

Todos estos resultados han de ser valorados como un problema que afecta a toda la organización sanitaria. Se debe tener en cuenta la salud de los profesionales, por lo que sería necesario poner en marcha medidas que eviten el desarrollo y progresión del síndrome.

CONCLUSIONES

Entre los pediatras de Atención Primaria de Tenerife:

1. Más de la mitad, tienen un nivel alto de Agotamiento emocional.
2. La mitad refieren un nivel bajo de Realización personal.
3. Una tercera parte presenta niveles altos de Despersonalización.
4. Los integrados en Equipos de Atención Primaria, presentan mayor grado de Despersonalización respecto a los de Ambulatorios.
5. Mayor tiempo de ejercicio profesional, se asocia a mayor nivel medio-alto de Agotamiento emocional.
6. La elevada demanda asistencial se asocia a niveles medio-altos de Agotamiento emocional.
7. Niveles medio-alto de Despersonalización, coinciden con no considerarse apoyados por la Administración, ni confiar en la Dirección de su Centro de Salud.
8. Niveles medio-altos de Despersonalización, coinciden con desconfianza en la Dirección/Gerencia para resolver sus problemas profesionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Civantos Fuentes E, Pérez Pérez J. Dimensión, frecuentación y distribución etaria de cupos de pediatras de atención primaria en Tenerife. Estándares nacionales encuesta de cargas asistenciales. BSCP Can Ped 2005; 29,2: 155-8.
2. Maslach C Jackson SE. MBI Inventario "Burnout" de Maslach. Manual. Madrid: TEA Ediciones S.A., 1997.
3. Moreno B, Oliver C, Aragonese A. El Burnout, una forma específica de estrés laboral. En: Bucla-Casal G, Carballo V ed. Manual de Psicología Clínica Aplicada. Madrid Siglo XXI de España Editores SA; 1991. p. 271-9.
4. Gil PR, Schaufeli WB. Burnout en enfermería: un estudio comparativo España-Holanda. Psicología del trabajo y de las organizaciones 1991;7(19):121-30.
5. Tizón JL. ¿Profesionales "quemados", profesionales "desengañados" o profesionales con trastornos psicopatológicos?. Aten Primaria 2004; 33(6): 326-30.
6. Flórez Lozano JA. Signos de alarma para el Burnout: una perspectiva integral para el autocontrol. Semergen 2002; 28(2): 31-8.
7. De la Gándara Martín. Estrés y trabajo sanitario: prevención y tratamiento del síndrome de Burnout. Semergen 2003; 29(1): 18-20.
8. Marín Lluch P, García Domingo C, Muñoz-Fernández JL, Rabanaque-Mallent G. Detección de riesgos psicosociales en profesionales sanitarios en un área de salud. Aten Primaria 2006; 35(5): 302-3.
9. Balanza Soriano J. Situaciones relacionadas con la salud mental. Depresión, ansiedad, estrés, mobbing y Burnout. Jano, 2003; 1499: 26-42.
10. Morell J, Álvarez J. Situación actual de los pediatras de Atención Primaria en Extremadura: resultados de una encuesta. Disponible en www.spapex.org
11. Hernández M, Peñalver I, Puente E. Situación actual de la Pediatría de Atención Primaria en Andalucía. Rev Pediatr Aten Primaria, 1999; 1.
12. Suárez López de Vergara RG, Rodríguez Fernández Oliva CR, García Nieto V. Percepción de los problemas profesionales en pediatras de Atención Primaria. Rev Esp Pediatr 2006; 62(6): 460-5.
13. Rodríguez Fernández-Oliva CR, Suárez López de Vergara RG. Problemas Profesionales. Percepción de los pediatras de Atención Primaria de Tenerife. BSCP Can Ped 2005; 29(2): 151-4.
14. Gonçalves Estrella F, Aizpiri Díaz J, Barbado Alonso JA, Cañones Garzón PJ, Fernández Camacho A, Rodríguez Sendín JJ, De La Serna de Pedro I, Solla Camino JM. Síndrome de Burn-out en el médico general. Medicina General 2002; 43: 278-83.
15. Del Castillo Comas C, Martínez de la Casa Muñoz A, Díaz Díez-Picazo L, Franco Moreno AI. El Burnout en el Médico de Familia. Jano extra 2004; 1514: 1129-31.
16. De las Cuevas Castresana C. Burnout en los profesionales de la atención a las drogodependencias. Trastornos Adictivos 2003; 5(2): 107-13.
17. Cebriá Andreu J. Distrés crónico y desgaste profesional: algunas hipótesis etiológicas y nosotácicas. Aten Primaria 2003; 31(9): 564-74.
18. Matías Cubillo AC, Cordero Guevara J, Mediavilla Bravo J, Pereda Riguera MJ. Prevalencia de Burnout y variables asociadas en los médicos de atención primaria de Burgos. Aten Primaria 2006; 38(1): 58-60.
19. Jorge Rodríguez F, Blanco Ramos MA, Issa Pérez S, Romero García L, Ganso Diz P. Relación de la calidad de vida profesional y Burnout en médicos de atención primaria. Aten Primaria 2005; 36(8): 442-7.
20. Prieto Albino L, Robles Agüero E, Salazar Martínez LM, Daniel Vega E. Burnout en médicos de atención primaria de la provincia de Cáceres. Aten Primaria 2002; 29(5): 294-302.
21. López Franco M, Rodríguez Nuñez A, Fernández Sanmartín M, Marcos Alonso S, Martínón Torres F, Martínón Sánchez JM. Síndrome de desgaste profesional en el personal asistencial pediátrico. An Pediatr 2005; 62(3): 248-51.
22. Esteva M, Larraz C, Jiménez F. La salud mental de los médicos de familia: efectos de la satisfacción y el estrés en el trabajo. Rev Clin Esp 2006; 206(2): 77-83.

23. Bennett S, Plint A, Clifford TJ. Burnout, psychological morbidity, job satisfaction, and stress: a survey of Canadian hospital based child protection professionals. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1112-6.
24. Goehring C, Bouvier Gallacchi M, Künzi B, Bovier P. Psychosocial and professional characteristics of burnout in Swiss primary care practitioners: a cross-sectional survey. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 101-8.
25. De Dios del Valle R, Franco Vidal A. Prevalencia de Burnout entre los profesionales de Atención Primaria, factores asociados y relación con la incapacidad temporal y la calidad de la prescripción. *Semergen* 2007; 33(2): 58-64.
26. Molina Siguero A, García Pérez MA, Alonso González M, Cecilia Cermeño P. Prevalencia de desgaste profesional y psicorbididad en médicos de atención primaria de un área sanitaria de Madrid. *Aten Primaria* 2003; 31(9): 564-74.
27. Pera G, Serra-Prat M. Prevalencia del síndrome del quemado y estudio de los factores asociados en los trabajadores de un hospital comarcal. *Gac Sanit* 2002; 16(6): 480-6.
28. Esteva M, Larraz C, Soler JK, Yaman H. Desgaste profesional en los médicos de familia españoles. *Aten Primaria* 2005; 35(2): 106-9.
29. Grau A, Suñer R, García M. Desgaste profesional en el personal sanitario y su relación con los factores personales y ambientales. *Gac Sanit* 2005;19(6): 463-70.
30. Bustinza Arriortua A, López-Herce Cid J, Carrillo Álvarez A, Vigil Escribano MD, de Lucas García N, Panadero Carcavilla E. Situación de Burnout de los pediatras intensivistas españoles. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 418-23.
31. Jiménez Álvarez C, Morales Torres JL, Martínez Martínez C. Estudio del síndrome de Burnout en cirujanos pediatras españoles. *Cir Padiatr* 2002; 15: 73-8.
32. Ruiz Tellez A. La presión asistencial. *Aten Primaria* 2004; 33(3):145-8.
33. Muñoz-Seco E, Coll-Benejam JM, Torrent-Quetglas M, Linares-Pou L. Influencia del clima laboral en la satisfacción de los profesionales sanitarios. *Aten Primaria* 2006; 37(4): 209-14.

Aspectos actuales de los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial durante la infancia y adolescencia

M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, J. Eirís-Puñal, M^ªI. Novo-Rodríguez

Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría, Hospital Clínico-Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

RESUMEN

Se realiza una revisión actualizada sobre los aspectos genéticos, bioquímicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos básicos de las citopatías mitocondriales debidas a deficiencia de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial y con expresividad clínica durante la infancia y/o adolescencia. A efectos de exposición se sistematizan los aspectos clínicos en dos amplios grupos o apartados: citopatías mitocondriales debidas a alteraciones del ADN mitocondrial (ADNmt) y citopatías mitocondriales secundarias a alteraciones del ADN nuclear (ADNn), aportando algunas reflexiones sobre la importancia de estos procesos en este margen de edad.

Palabras clave: Ácido láctico; Adolescencia; Encefalomiopatías mitocondriales; Fibras rojas desestructuradas; Genética mitocondrial; Infancia.

SUMMARY

We carry out a review of the current basic genetic, biochemical, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of mitochondrial cytopathies due to deficiencies in the mitochondrial respiratory chain complexes, which appear clinically during childhood and/or adolescence. The clinical description has been divided into two groups: mitochondrial cytopathies secondary to alterations of mitochondrial DNA (mtDNA) and mitochondrial cytopathies secondary to al-

terations of the nuclear DNA (nDNA), and we considering about the importance of such conditions at this age.

Key words: Adolescence; Childhood; Lactic acid. Mitochondrial encephalomyopathies; Mitochondrial genetic; Ragged-red fibers.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son organelas subcelulares citoplasmáticas con doble membrana que se encuentran prácticamente en todas las células eucariotas y cuya función principal es la de llevar a cabo el metabolismo oxidativo con la consiguiente producción de energía en forma de ATP. En este proceso, conocido como fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), participan una serie de complejos enzimáticos (complejos I al V). Además, estas organelas están implicadas también en la biosíntesis de otros componentes celulares: pirimidinas, aminoácidos, fosfolípidos, nucleótidos, ácido fólico, hemo, urea y una gran variedad de metabolitos⁽¹⁾. La característica más singular de las mitocondrias es la de poseer un sistema genético propio con toda la maquinaria necesaria para su expresión, es decir, para la síntesis de ADN, ARN y de todas las proteínas que codifica. Este segundo sistema genético celular, a pesar de contener un número muy pequeño de genes, es indispensable para la vida porque codifica 13 proteínas integrantes de los complejos respiratorios mitocondriales. Sin embargo, las mitocondrias no son autónomas, ya que tanto su formación como la expresión de su genoma dependen de un gran número de proteínas codificadas en el núcleo, que son sintetizadas en los ribosomas citoplasmáticos e importadas a la mitocondria. La biogénesis de las mitocondrias representa, pues, un caso único en la célula ya que su formación está bajo el control de los dos sistemas genéticos celulares: el nuclear y el mitocondrial⁽²⁾.

Correspondencia: Prof. M. Castro-Gago. Departamento de Pediatría. Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico-Universitario. La Choupana s/nº. 15706 Santiago de Compostela.
E-mail: pdcastro@uscmail.usc.es
Recibido: Abril 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(2):213-237

Las encefalomiopatías o citopatías mitocondriales (CM) debidas a deficiencia en los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial representan uno de los capítulos más apasionantes de la medicina moderna, denominada medicina mitocondrial, de tal modo que los conocimientos sobre este tipo de trastornos se han desarrollado exponencialmente en los últimos años, hechos que han permitido: delimitar perfectamente una serie de entidades clínicas derivadas; conocer el denominado genoma mitocondrial o ADNmt, así como la mayoría de sus mutaciones puntuales, deleciones, duplicaciones y su depleción; establecer algunas de las bases fundamentales de las posibles interrelaciones entre el ADNmt y el ADN nuclear (ADNn); poder determinar en tejidos los diferentes complejos de la cadena respiratoria mitocondrial; reconocer en ocasiones sus fundamentos genético-moleculares; intentar algunos enfoques terapéuticos aproximativos; y establecer una aproximación a su epidemiología⁽³⁻⁸⁾. Sin embargo, a pesar de estos avances, todavía existen una serie de lagunas que impiden dar respuesta definitiva a ciertos aspectos importantes como: las bases moleculares de una gran parte de los defectos a nivel de la cadena respiratoria secundarios a mutaciones del ADNn; los mecanismos que condicionan trastornos secundarios a una deficiencia en la importación de proteínas; parte de los fundamentos de los defectos en la comunicación intergenómica; la fisiopatología de los trastornos relacionados con el ADNmt; las razones para la asociación entre los procesos neurodegenerativos dependientes de la edad y las alteraciones observadas en la función mitocondrial; la no disponibilidad de un tratamiento altamente eficaz; y la imposibilidad en la mayoría de las ocasiones de un consejo genético y de un diagnóstico prenatal fiables^(5,7).

GENOMA MITOCONDRIAL

El ADN mitocondrial (ADNmt), que procede exclusivamente del óvulo, es una molécula de doble hebra y circular, con una longitud de 16.569 pares de bases (pb). Es, por tanto, muy pequeña si se la compara con los 3 millones de Kilobases del genoma nuclear. No contiene intrones y por lo tanto todo él es codificante, excepto el bucle de desplazamiento. Dado que el código genético universal no se aplica al ADNmt, el genoma mitocondrial necesita sus propios factores de transcripción y translocación para poder sintetizar las proteínas mitocondriales. Contiene solamente 37 genes, 13 de los cuales, denominados genes estructurales, codifican polipéptidos de la cadena respiratoria mitocondrial. Los otros 24 genes son necesarios para la traducción de proteínas en los ribosomas mitocondriales y poder llevar a cabo la síntesis proteica mitocondrial: 22 codifican ARN de transferencia (ARNt) y 2 ARN ribosomales (ARNr). La transcripción del ADNmt comienza en dos promotores (el promotor de cadena pesada o HSP y el de la ligera o LSP) y es policistrónica, siendo en esto similar a los procario-

tas. Por tanto, los múltiples mensajes genéticos no son excindidos como ARNm individualizados hasta después de la transcripción. Los ARNt, que se sitúan entre la mayor parte de las secuencias de cada ARNm en el transcrito primario, son excindidos como ARNt libres, liberando de esta forma los ARNm. Estos son posteriormente poliadenilados y traducidos en los ribosomas mitocondriales. Cada mitocondria contiene de 2 a 10 copias ADNmt, y dado que las células poseen cientos o miles de mitocondrias, pueden existir más de 10.000 copias de ADNmt en cada célula^(3,4,9).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA GENÉTICA MITOCONDRIAL

La genética mitocondrial tiene una serie de características propias cuyo conocimiento es importante para entender la fisiopatología de los procesos derivados de su alteración^(4,10,11):

Poliplasmia. En contraposición a los genes nucleares, que contienen dos alelos (uno de origen materno y el otro paterno), cada célula, dependiendo de sus requerimientos de energía, contiene un elevado número de mitocondrias, y cada organelo tiene un término medio de 5 genomas mitocondriales (con la excepción de las plaquetas y el óvulo que continen una sola copia de ADNmt por organelo), de forma que cada célula puede llegar a tener cientos o miles de ADNmt. Cuando se produce la división celular, las mitocondrias y los ADNmt se distribuyen aleatoriamente en las células hijas⁽¹¹⁾.

Heteroplasmia. En tejidos normales, todas las moléculas de ADNmt son idénticas, esto es, su ADNmt es homoplásmico. Si existe una mutación en el ADNmt, ésta pueda afectar a todos los genomas –otro ejemplo de homoplasmia–, aunque en este caso se denomina mutante; o puede afectar a parte de ellos, coexistiendo en la misma célula o en el mismo tejido ADNmt normal y mutado, denominándose esta situación heteroplasmia. Normalmente, todos los polimorfismos neutros del ADNmt son homoplásmicos, mientras que la mayor parte de las mutaciones patogénicas, aunque no todos, son heteroplásmicas. Un aspecto importante aún no dilucidado en su totalidad es si existe heteroplasmia intraorganelar; los datos experimentales así lo sugieren, y avalan que también existe cierto grado de complementación intraorganelar entre el ADNmt normal y el mutado^(4,10-12).

Efecto umbral. La expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana, y depende en gran medida de las proporciones de ADNmt normal y mutado que existe en un tejido en particular. El efecto umbral representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido⁽¹³⁾. El efecto umbral representa un concepto relativo, ya que el número de geno-

mas alterados necesarios para producir una disfunción celular varía de un tejido a otro, en función de su dependencia del metabolismo oxidativo. El corazón, cerebro, músculo esquelético, y en particular la musculatura ocular extrínseca, tienen grandes demandas de energía oxidativa, y por lo tanto, bajos umbrales para una disfunción mitocondrial cuando son comparados con otros tejidos como el hígado, sangre o piel. Así pues, la presencia de una determinada mutación en una proporción del 80% en hígado puede ser clínicamente silente, mientras que la misma proporción en músculo o cerebro puede dar lugar a expresión fenotípica. Además, la vulnerabilidad metabólica puede variar en el mismo tejido en función del tiempo y de acuerdo con las demandas energéticas. Por ejemplo, la depleción parcial de ADNmt en músculo no produce expresión clínica durante el primer año de vida, cuando la demanda energética es limitada, pero causa una miopatía cuando la alteración del metabolismo oxidativo no puede hacer frente al incremento de la demanda energética⁽¹⁴⁾. De una forma parecida, los episodios de accidente cerebrovascular agudo (*stroke-like*) que caracterizan al síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a infartos (MELAS, *Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*), pueden producirse por una descompensación aguda en las células cerebrales que contienen niveles de ADNmt por debajo del valor umbral; el incremento de la demanda energética que se puede producir durante una convulsión podría llevar a muerte celular y manifestarse como infarto⁽¹²⁾. Otro ejemplo de las consecuencias clínicas del efecto umbral se puede observar con la mutación T8993G del gen que codifica la subunidad 6 de la ATPasa⁽¹⁴⁾. Bajas proporciones de esta mutación (entre el 10 y el 50%) no producen expresión clínica, pero si un paciente nace con un 60-80% de ADNmt mutado, desarrollará el fenotipo clínico denominado NARP (Neuropatía con Ataxia y Retinitis Pigmentaria), que es una enfermedad grave pero no fatal. Sin embargo, si el paciente nace con altos niveles de la mutación (> 90%), tendrá un curso evolutivo fatal por desarrollar el síndrome de Leigh de herencia materna (MILS), una encefalopatía devastadora de la infancia temprana que reúne toda la constelación de síntomas y signos de las encefalomiopatías mitocondriales^(12,15).

Segregación mitótica, o distribución de la mutación en diferentes tejidos. La división de las mitocondrias y la replicación del ADNmt son procesos aleatorios independientes del ciclo celular, lo que causa la denominada segregación mitótica del ADNmt. Debido a este hecho, si un paciente es heteroplásmico, la proporción de moléculas de ADNmt mutadas puede variar de tejido a tejido y, en un mismo tejido, en función del tiempo. Esto significa que un paciente puede tener una serie de síntomas en un momento dado de su vida y variar posteriormente. Un claro ejemplo de segregación mitótica se puede observar en el síndrome de Pear-

son, una grave enfermedad hematológica caracterizada por pancitopenia asociada a insuficiencia pancreática exocrina. Estos pacientes presentan, al igual que los de síndrome de Kearns-Sayre (SKS), deleciones en su genoma mitocondrial. La principal diferencia entre ambos síndromes radica en que los pacientes con SKS tienen una gran cantidad de ADNmt delecionado en músculo (hasta un 80% del ADNmt total), pero muy poca cantidad en sangre, mientras que en el síndrome de Pearson las proporciones entre ambos tejidos son prácticamente contrarias⁽¹⁶⁾. Un ejemplo aún más claro de segregación mitótica lo constituyen aquellos niños con síndrome de Pearson que logran sobrevivir a su pancitopenia tras una serie de transfusiones sanguíneas, y desarrollan en los primeros años de la adolescencia los síntomas del SKS, momento en el que la proporción de ADNmt delecionado se incrementa en músculo y de forma paralela disminuye en sangre^(12,16).

Herencia materna. En la fertilización, el espermatozoide y el oocito aportan la misma cantidad de información genética nuclear. Sin embargo, prácticamente todo el ADNmt que contiene el cigoto es aportado por el óvulo. En general, una madre que porte una mutación en su ADNmt puede transmitirla a sus hijos e hijas, pero sólo sus hijas la transmitirán a la descendencia. Aunque la transmisión materna de una mutación patogénica sea una realidad a nivel genético-molecular, puede no ser evidente a nivel clínico, debido a la heteroplasmia y al efecto umbral, lo cual ayuda a comprender por qué diferentes individuos en la línea materna de una misma familia pueden estar afectados de forma variable o ser asintomáticos^(10,11). Cuando se sospecha la existencia de una enfermedad en relación con el ADNmt, se debe prestar mucha atención a la historia familiar, teniendo en cuenta que los familiares del enfermo por vía materna pueden presentar sólo algún síntoma no específico de disfunción mitocondrial, tal como baja estatura, sordera precoz, convulsiones o migraña⁽¹²⁾.

LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

La cadena respiratoria se encuentra situada en la membrana interna mitocondrial y es esencial para el metabolismo oxidativo (Fig. 1). Tiene como misión oxidar los equivalente reductores (NADH y FADH) generados en el ciclo de Krebs por la oxidación del acetyl-CoA, que proviene de la combustión de los principios inmediatos. El flujo de electrones se canaliza en reacciones redox, con el oxígeno como aceptor final del hidrógeno liberado. La energía que se produce en estas reacciones genera un potencial eléctrico y un gradiente de pH a través de la membrana interna. Las energías libres de estos procesos se utilizan para bombear protones desde un lado al otro de la membrana en tres lugares específicos de la cadena, y el gradiente electroquímico resultante se usa para sintetizar ATP, mediante el complejo V, de tal modo que su misión es fundamental para

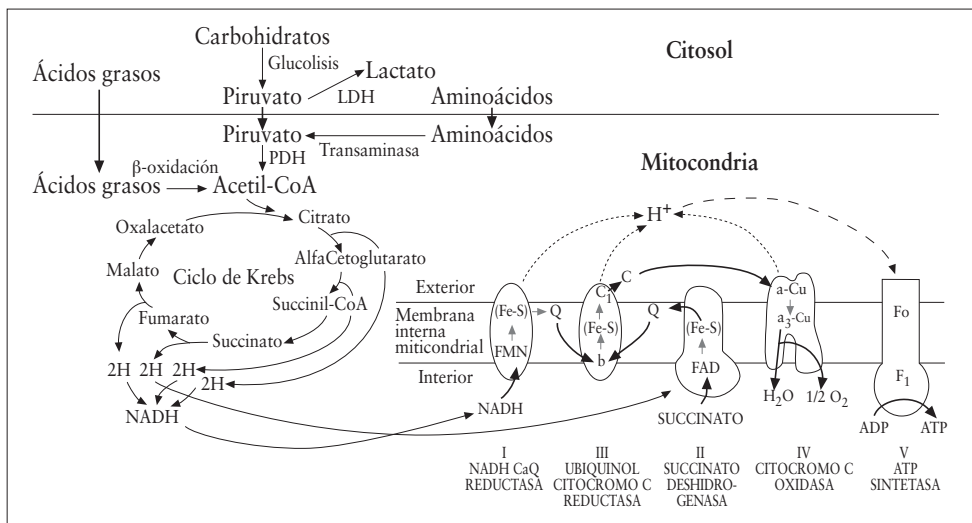


FIGURA 1. Utilización de sustratos por el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial⁽¹⁸⁾.

mantener en condiciones óptimas el metabolismo energético mitocondrial, la mayor fuente de ATP a nivel del organismo humano^(7,17,18).

La cadena respiratoria está integrada por cinco complejos enzimáticos y dos moléculas que actúan a modo de nexos de unión o lanzadera (coenzima Q o ubiquinona y citocromo c)⁽¹⁸⁾. Complejo I. Denominado NADH ubiquinona (CoQ) oxidoreductasa, es el complejo más grande, y cataliza la transferencia de electrones desde el NADH a la ubiquinona ligada a translocación de protones⁽¹⁹⁾. Está constituido por al menos 25 polipéptidos, de los cuales 7 están codificados por el ADNmt, y varios componentes no proteicos, entre los que se encuentran flavin mononucleótido (FMN), 8 núcleos de hierro-azufre de naturaleza no hémica y fosfolípidos⁽²⁰⁾. Un bloqueo a nivel del complejo I impide la oxidación del NADH formado en el ciclo de Krebs, mientras que la oxidación del FADH₂, generado en la reacción de la succinato deshidrogenasa (SDH), no se afecta porque está mediada por el complejo II⁽¹⁸⁾. Complejo II. Succinato CoQ oxidoreductasa. Contiene cuatro polipéptidos y es el único complejo que no tiene subunidades codificadas por el ADNmt. Cataliza la oxidación, en la matriz mitocondrial, de succinato a fumarato transfiriendo los electrones al pool de ubiquinona⁽²¹⁾. Su deficiencia se caracteriza por una disminución en la oxidación de los sustratos FADH₂ dependientes, como el succinato, y una oxidación normal de los que dependen de NADH, como el malato o el aspartato⁽¹⁷⁾. Complejo III. Ubiquinona (QH₂) citocromo c oxidoreductasa. Integrado por 11 subunidades, de las cuales una, el citocromo b, está codificado por el genoma mitocondrial⁽²²⁾. El resto de los polipéptidos están codificados por el ADNn. Las cinco subunidades mayores son muy similares en diferentes especies y contienen cuatro centros de óxido-reducción: el citocromo c1 (subunidad IV), la proteína hierro-azufre de Rieske (subunidad V) y los dos grupos hemo del citocromo b (subunidad III)⁽¹⁸⁾. Este comple-

jo transloca cuatro protones por cada par de electrones que se transfieren del ubiquinol al citocromo c. Un bloqueo a este nivel altera la utilización de sustratos NADH y FADH dependientes⁽¹⁸⁾. Complejo IV. Citocromo c oxidasa (COX). Está formado por 13 subunidades; de ellas, las tres mayores (I, II y III), que realizan las funciones catalíticas y de bombeo protónico, están codificadas por el ADNmt⁽¹⁷⁾. Este complejo cataliza la transferencia de cuatro electrones desde el citocromo c al oxígeno molecular, y la energía generada por la reacción apoya la actividad de bombeo de dos protones desde la matriz a través de la membrana⁽¹⁸⁾. Complejo V. F₀-F₁-ATP sintetasa. Cataliza la producción de ATP a partir del ADP y Pi. Convierte el gradiente protónico transmembrana generado en la cadena respiratoria en energía química, al sintetizar ATP desde el ADP⁽²³⁾. Está formado por dos fracciones, F₀ y F₁. La F₀ está unida a la membrana y tiene como misión la conducción de protones, y la F₁ es la porción catalítica de la enzima. El total de polipéptidos es de 12-14 y dos de ellos, el 6 y el 8, están codificados por el ADNmt^(17,22). La demostración de la deficiencia de este complejo se realiza por la medida de la actividad ATPasa^(17,18). Todos estos complejos contienen aproximadamente 70 polipéptidos, 13 de estos están codificados por el ADNmt, mientras que el complejo II y los demás polipéptidos de los otros cuatro complejos están bajo el control del genoma nuclear.

Los defectos enzimáticos de la cadena respiratoria pueden ser únicos, es decir, que afecten a un solo complejo, o combinados. Los defectos únicos se suelen asociar con alteraciones en proteínas expresadas en un solo tejido y son más características de las mutaciones del ADNn, aunque en ocasiones pueden depender de mutaciones en genes estructurales del ADNmt. Los defectos combinados son habituales en las mutaciones del ADNmt. Sin embargo, otros mecanismos ligados a mutaciones del ADNn pueden producir defectos múltiples^(18,24).

CLASIFICACIÓN

Una clasificación que correlacione aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos se ve dificultada por los siguientes motivos: 1) una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos y viceversa, idéntico fenotipo clínico puede estar en relación con anomalías bioquímicas o moleculares diferentes; 2) la severidad de la agresión clínica no se correlaciona con la intensidad del defecto bioquímico; 3) aunque la disfunción de un tejido puede dominar el cuadro clínico al diagnóstico, otros órganos asintomáticos en ese momento, muestran alteraciones bioquímicas y moleculares de la enfermedad, y podrán producir sintomatología con la evolución temporal de ésta; y 4) el continuo descubrimiento de nuevas expresiones clínicas y de nuevos fundamentos genético moleculares^(5,7,25). Partiendo de estas premisas básicas, se debe tener presente que toda clasificación de estos procesos es discutible y posiblemente provisional, sin embargo a efectos de exposición la más idónea es la que se especifica en la tabla 1^(12,26,27). Las deleciones únicas del ADNmt son habitualmente esporádicas, excepto la que se asocia a la diabetes mellitus y a la sordera que es de herencia materna; las duplicaciones o duplicaciones/deleciones y las mutaciones puntuales son habitualmente de herencia materna; y las alteraciones dependientes del ADNn tienen herencia mendeliana, es decir autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X^(12,26,27).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Citopatías mitocondriales debidas a alteraciones del ADNmt *Deleciones y duplicaciones del ADNmt*

En este epígrafe se consideran a los pacientes que portan una deleción única o la inserción de un segmento del ADNmt (duplicación del ADNmt) en el genoma mitocondrial, idéntica en todos los tejidos, aunque la proporción de genomas mutados en cada tejido pueda variar (heteroplasmia). De forma general las deleciones no se segregan a tejidos con alto índice de recambio, como las células sanguíneas, mientras que las duplicaciones sí, lo que permite un diagnóstico molecular menos invasivo⁽¹²⁾. Las deleciones, en su mayor parte, se localizan en la región comprendida entre los dos orígenes de la replicación. Alrededor del 30-40% de los pacientes presentan una deleción idéntica de 4.977 pb, que se denomina deleción común⁽²⁸⁾. La duplicación es incompleta, en general está formada por un genoma de ADNmt al que se unió otro previa pérdida de las 4.977 pb que componen la deleción única, es decir la duplicación suma 28.161 pb⁽²⁹⁾.

Síndrome de Kearns Sayre (SKS)

Clínicamente está definido por la siguiente triada: 1) comienzo antes de los 20 años; 2) oftalmoplejía externa progresiva (OEP); y 3) retinopatía pigmentaria, más al menos

TABLA 1. Clasificación genética de las encefalomiopatías mitocondriales

Alteraciones del ADN mitocondrial (ADNmt)

- Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
- Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
- Mutaciones puntuales (herencia materna)

Alteraciones del ADN nuclear (ADNn) (herencia mendeliana)

- Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales
 - Mutaciones en genes para subunidades de la cadena respiratoria mitocondrial (complejos I y II) (AR)
 - Mutaciones en proteínas ancilares (complejos I, III, IV y V) (AR)
- Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)
- Alteraciones en la comunicación intergenómica
 - Deleciones múltiples del ADNmt (AD, AR)
 - Depleción del ADNmt (AR)
 - Defectos en la traducción del ADNmt (AR)
 - Defectos en la síntesis de proteínas ribosómicas
 - Defectos en enzimas para la maduración de los ARNt
 - Defectos en las aminoacil-ARNt sintetetas
 - Defectos en factores de iniciación, de prolongación y de terminación
- Alteraciones en el medio lipídico
 - Síndrome de Barth (XR)
- Alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial
 - Atrofia óptica (AD)
 - CMT 2A (AD)
 - Paraplejía espástica familiar autonómica dominante

AD = Autosómico dominante; AR = Autosómico recesivo; XR = recesivo ligado a X; CMT = Charcot-Marie-Tooth. Modificado y actualizado de DiMauro S, Hirano M⁽²⁷⁾

uno de los siguientes síntomas: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso, o hiperproteinorraquia (mayor de 100 mg/dL)^(3,4,6,7,24) (Tabla 2). Otros hechos frecuentes pero no específicos incluyen estatura baja, demencia, sordera neurosensorial y anormalidades endocrinas (deficiencia aislada de GH, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo)^(3,6,7,25). Las convulsiones son poco frecuentes, y cuando están presentes suelen ser secundarias al hipoparatiroidismo. En algunos pacientes con SKS típico se han descrito episodios de apoplejía que recuerdan al MELAS⁽³⁰⁾, y ocasionalmente afectación tubular renal^(31,32). Su curso es lentamente progresivo y la muerte ocurre entre los 30 y 40 años^(4,6,7,25). Se consideran SKS incompletos a los casos que muestran OEP asociada a algunos de los datos clínicos previamente mencionados, o que completan la sintomatología muchos años después de su inicio, y muestran las deleciones características de esta entidad⁽²⁵⁾. Existe acidosis láctica, hiperproteinorraquia y descenso del ácido fólico a nivel del LCR. En la RNM se visualiza una anormalidad difusa de la señal a nivel de la

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de la encefalomiopatías mitocondriales con mutaciones en el ADNmt

Tejido	Síntomas/signos	— σ -ADNmt —		— ARNt —		— ATPasa —	
		SKS	Pearson	MERRF	MELAS	NARP	MILS
SNC	Convulsiones	-	-	+	+	-	+
	Ataxia	+	-	+	+	+	±
	Mioclónías	-	-	+	±	-	-
	Retraso psicomotor	-	-	-	-	-	+
	Regresión psicomotora	+	-	±	+	-	-
	Hemiparesia/hemianopsia	-	-	-	±	-	-
	Ceguera cortical	-	-	-	+	-	-
	Cefaleas tipo migraña	-	-	-	+	-	-
	Distonía	-	-	-	+	-	+
	Apneas	-	-	-	-	-	±
SNP	Neuropatía periférica	±	-	±	±	+	-
Músculo	Debilidad	+	-	-	-	+	±
	Oftalmoplejía	+	±	-	-	-	+
	Ptosis	+	-	-	-	-	-
Ojo	Retinopatía pigmentaria	+	-	-	-	+	±
	Atrofia óptica	-	-	-	-	±	±
	Cataratas	-	-	-	-	-	-
Sangre	Anemia sideroblástica	±	+	-	-	-	-
Endocrino	Diabetes mellitus	±	-	-	±	-	-
	Talla corta	+	-	+	+	-	-
	Hipoparatiroidismo	±	-	-	-	-	-
Corazón	Bloqueo de conducción	+	-	-	±	-	-
	Cardiomiopatía	±	-	-	±	-	±
Digestivo	Disf. pancreática exocrina	±	+	-	-	-	-
	Pseudobstrucción intestinal	-	-	-	-	-	-
ORL	Pérdida auditiva neurosensorial	-	-	+	+	±	-
Riñón	Síndrome de Fanconi	±	±	-	±	-	-
Laboratorio	Acidosis láctica	+	+	+	+	-	±
	RRF	+	±	+	+	-	-
Herencia	Materna	-	-	+	+	+	+
	Esporádica	+	+	-	-	-	-

s-ADNmt = deleciones simples. MILS: está definido por la neuroradiología o neuropatología. SNC = sistema nervioso central. SNP = sistema nervioso periférico. Modificado de DiMauro S, Hirano M, Bonilla E, De Vivo DC,⁽⁶⁾

sustancia blanca central⁽⁶⁾. En la biopsia muscular se observan fibras rojas rasgadas (RRF) y número variable de fibras deficientes en Citocromoc c oxidasa (COX negativas)^(6,25). La mayoría de los pacientes muestran delección del ADNmt y con menor frecuencia duplicaciones^(4,6,7,28). Es un proceso habitualmente esporádico, en el que la anomalía molecular ocurre de novo en el cigoto y afecta a las células somáticas y no a las germinales, aunque excepcionalmente se ha encontrado compromiso de éstas, en esta última circunstancia se piensa que los óvulos que contienen deleciones a nivel del ADNmt no son funcionales y si resultan fecundados no serán capaces de llevar a cabo el desarrollo embrionario^(4,6,7,25).

OEP esporádica con RRF

Es un proceso esporádico, que se manifiesta en adolescentes o adultos jóvenes por oftalmoplejía, ptosis y debilidad proximal de los miembros que evoluciona de forma lentamente progresiva. Suele existir acidosis láctica que aumenta con el ejercicio. En la biopsia muscular se observan RRF, fibras COX negativas y en el 50% de los casos existe una delección del ADNmt que afecta únicamente a las células somáticas. Su naturaleza esporádica ayuda a diferenciarla de la OEP de herencia materna asociada al MELAS, de la OEP autosómica dominante con deleciones múltiples del ADNmt y de la forma tardía de distrofia muscular oculofaríngea autosómica dominante^(4,6,7,25,33).

Síndrome de la médula ósea y del páncreas de Pearson

Es un proceso esporádico, con comienzo habitualmente precoz, en el curso del primer año de la vida, y se manifiesta por anemia sideroblástica refractaria al tratamiento, pancitopenia, vacuolización de las células precursoras hematopoyéticas y deficiencia pancreática exocrina (Tabla 2); la muerte se produce en la mayoría de los casos durante la primera infancia^(4,6,7,25,34,35). Las deleciones del ADNmt se encuentran en múltiples tejidos. Los pacientes que sobreviven suelen desarrollar en la adolescencia un SKS concomitante con el aumento en la proporción del ADNmt anormal en músculo y cerebro^(3,4,6,7,36), y excepcionalmente un síndrome de Leigh (SL)⁽³⁷⁾. Este hecho constituye un ejemplo típico de segregación mitótica^(4,12).

Otras expresiones fenotípicas

Está descrita una observación, en una niña de 5 años de edad, con la asociación de miopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios apopléjicos y síndrome de Fanconi, que presentaba en la biopsia muscular RRF con el 3% de las fibras COX negativas, y en el estudio genético molecular deleción del 40% del ADNmt a nivel muscular y del 63% a nivel sanguíneo. Esta circunstancia sugiere la necesidad de buscar una posible deleción del ADNmt en los pacientes con signos de MERRF o MELAS que no presentan las típicas mutaciones puntuales, en especial cuando las RRF son COX negativas⁽³⁸⁾. En un niño de 11 años de edad se observó la asociación de nefritis crónica túbulointerstitial, deterioro neurológico "ataxia cerebelosa y piramidalismo bilateral" con imagen neuro-radiológica sugerente de leucodistrofia, RRF y deleción del 62% del ADNmt a nivel muscular⁽³⁹⁾. También se observó deleción-duplicación del ADNmt en dos niñas que debutaron por diarrea crónica con atrofia de las vellosidades intestinales y ulterior afectación multisistémica "diabetes mellitus, retraso de crecimiento, insuficiencia renal, ataxia cerebelosa, sordera neurosensorial bilateral, retinitis pigmentaria, síndrome piramidal y debilidad muscular proximal"⁽⁴⁰⁾.

Mutaciones puntuales del ADNmt

Aunque hasta la fecha se han identificado con criterios de patogenicidad más de 130 mutaciones puntuales del ADNmt, cuatro de ellas son las más frecuentes: la A3243G MELAS, la G8344A MERRF, la T8993G NARP/MILS, y la A11778G LHON. Otras mutaciones son menos prevalentes, e incluso algunas se han descrito únicamente en un solo individuo o familia^(12,26).

Encefalopatía mioclónica con RRF (MERRF)

De herencia materna y comienzo durante la infancia o en la edad adulta, se caracteriza por la presencia de mioclonías o epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y miopatía con RRF (Tabla 2). Otros signos que pueden asociarse, con intensidad variable, incluyen demencia, sordera, atrofia óp-

tica, neuropatía periférica y espasticidad^(3,4,6,7,25,33). Puede presentar un curso evolutivo lento o rápido. Existe una marcada heterogeneidad clínica, y en una misma familia se encuentran pacientes con expresión clínica completa, de evolución rápida, otros con clínica oligosintomática y de progresión lenta, y sujetos asintomáticos por largo tiempo, que en el examen del músculo muestran RRF^(4,6,7,25). Suele existir ligera acidosis láctica e hiperlactorraquia. En el EEG se observa un trazado de punta-onda con ELI positiva. Los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos suelen evidenciar latencias anormales, y en la TAC y RNM existen signos de atrofia cerebral y cerebelosa^(33,41). En el examen postmortem se observa degeneración de los hemisferios cerebrales, del cerebelo, de los tractos espinales posteriores y de los espinocerebelosos⁽⁴²⁾. En la biopsia de músculo existen abundantes RRF y numerosas fibras COX negativas^(6,24,25). La afectación de los complejos de la cadena respiratoria varía de un caso a otro, pero se acepta la existencia de deficiencias parciales combinadas⁽²⁵⁾. Su diagnóstico es relativamente fácil en los pacientes con sintomatología completa, pero de difícil orientación en los cuadros que permanecen oligosintomáticos durante tiempo prolongado, situación que obliga a establecer el diagnóstico diferencial con otras encefalopatías mioclónicas progresivas: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, lipofuscinosis ceroida neuronal y enfermedad de Ramsay Hunt^(25,33,41). La mutación que se observa con más frecuencia es la A8344G del gen ARNt^{Lys}^(13,43), y con menor incidencia la C8356T del mismo gen^(44,45). En un paciente con fenotipo MERRF se observó una mutación doble (A8296G y G8363A) en el gen ARNt^{Lys}⁽⁴⁶⁾. Otros fenotipos clínicos asociados a la mutación 8344 incluyen al SL, miopatía o mioclonías con lipomas múltiples a nivel del cuello y tronco⁽⁴⁾, y la asociación en la misma familia de SL, cardiomiopatía y degeneración espinocerebelosa⁽⁴⁷⁾. La mutación se segrega a sangre en proporciones similares a las del músculo, constituyendo un buen test diagnóstico^(4,48). En una familia con la mutación C8356T, se observó la coincidencia, durante la infancia, de datos clínicos correspondientes a MERRF y a MELAS⁽⁴⁹⁾. En un joven con la mutación G8342A la asociación de oftalmoplejía y mioclonus⁽⁵⁰⁾. También está descrita la asociación de la mutación G8363A del gen ARNt^{Lys} con cardiomiopatía y sordera de inicio durante la infancia⁽⁵¹⁾.

Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y cuadros apopléjicos (MELAS)

De herencia materna, viene definido por la presencia de: 1) episodios de apoplejía con clínica focal consistente en hemiparesia, hemianopsia o ceguera cortical, que invariablemente ocurren antes de los 40 años de edad, y que producen anomalías cerebrales focales en la TAC, en la RNM, o en ambas; 2) acidosis láctica, RRF en la biopsia muscular o ambas; y 3) al menos dos de los siguientes síntomas: con-

vulsiones focales o generalizadas, demencia, cefaleas recurrentes y vómitos episódicos^(3,4,6,7,24,25,52) (Tabla 2). En el 62% de los casos el comienzo por hemianopsia o ceguera cortical ocurre antes de los 15 años⁽²⁵⁾, y en ocasiones la clínica es bastante completa durante la infancia^(53,54). Se encuentra hiperproteinorraquia en la mitad de los casos, calcificaciones de los ganglios basales en un tercio, cardiopatía hipertrófica o dilatada en alrededor del 15% y OEP en el 10% de las ocasiones (ver epígrafe siguiente)^(3,25). En la biopsia de músculo se observan RRF, siendo la mayoría COX positivas^(6,24). Son frecuentes los hallazgos de deficiencias de complejo I, de complejo I y IV, de I y III y de IV. En el tejido nervioso, además de las lesiones focales residuales (encefalomalacia, calcificaciones), se observa aumento del número de mitocondrias en el músculo de las arteriolas y en las células epiteliales de los vasos y plexos coroideos⁽²⁵⁾. En cuanto a la genética molecular predomina la mutación A3243G en el gen ARNt^{Leu(UUR)}^(5,6,7,55-57), y algunos pacientes tienen otras mutaciones, incluyendo en ocasiones mutaciones puntuales en genes estructurales^(25,58-61).

OEP de herencia materna

La OEP constituye el dato clínico predominante, pero no el exclusivo. Otros signos que suelen estar presentes, en combinación variable, son: pérdida auditiva, endocrinopatías, bloqueo cardíaco, ataxia cerebelosa y retinopatía pigmentaria^(6,762). Se suele observar acidosis láctica, aunque no es tan frecuente como en los MELAS típicos. En la biopsia de músculo existen RRF con más fibras COX negativas que en el MELAS típico^(6,24). En el aspecto genético molecular lo habitual es la presencia de la típica mutación MELAS A3243G⁽⁶³⁾; están descritas otras dos mutaciones puntuales más raras en OEP sola o en conjunción con un trastorno multisistémico⁽⁶⁴⁾.

También se ha comunicado una miopatía de inicio temprano durante la infancia con deficiencia del complejo I, que presentaba la mutación T3250C en el gen ARNt^{Leu(UUR)}⁽⁶⁵⁾; la asociación de cardiomiopatía y miopatía de inicio en la adolescencia con la mutación C3254G en el gen ARNt^{Leu(UUR)}⁽⁶⁶⁾; una familia con la mutación A3243G y la superposición de signos clínicos correspondientes a OEP y MERRF⁽⁶⁷⁾; tres niños de edad preescolar con esta mutación y encefalopatía infantil⁽⁶⁸⁾; un fenotipo MELAS incompleto con la mutación 15915 ARNt^{Thr}⁽⁶⁹⁾; una miopatía familiar con la mutación A3288G ARNt^{Leu(UUR)}⁽⁷⁰⁾; y la asociación de cardiomiopatía/miopatía y ocasionales trastornos psiquiátricos a la mutación C3303T ARNt^{Leu(UUR)}⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

Neurorretinopatía óptica hereditaria de Leber (LHON)

De herencia materna, se manifiesta en general durante la segunda o tercera década de la vida por una pérdida visual bilateral de comienzo agudo o subagudo, y de predominio en varones⁽⁷⁴⁾. Existen observaciones tan precoces co-

mo a los 5 años de edad⁽³⁾. Inicialmente el fondo de ojo muestra una microangiopatía telangiectásica peripapilar y seudooedema de papila, que evoluciona a atrofia óptica^(3,6,7,24,25). Otros signos acompañantes, con intensidad variable, son: hiperreflexia, respuesta plantar en extensión, ataxia cerebelosa, trastornos de la conducción cardíaca (síndrome de preexcitación) y neuropatía periférica^(3,4,6,7,24,25). Recientemente se ha descrito su asociación con distonía⁽⁷⁵⁾. No existe acidosis láctica ni RRF, pero en los miembros de una familia se ha observado aumento de la tinción con SDH y alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias⁽⁷⁶⁾. En el aspecto genético molecular se asocia al menos con 16 mutaciones puntuales en diferentes genes estructurales del ADNmt (ND1, ND2, ND4, ND5, ND6, citocromo b y COXI “gen que codifica la subunidad I de COX”^(6,11,24,77,78); la variante que cursa con distonía se relaciona con las mutaciones puntuales G14459A y T14596A en el gen de la subunidad ND6 del ADNmt, y con la mutación A11696G en el gen de la subunidad ND4^(75,79).

Neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria (NARP)

Es una enfermedad multisistémica de herencia materna, de inicio en la adolescencia o en adultos jóvenes, en la que se asocian en combinación variable y con una evolución lentamente progresiva retinopatía pigmentaria, ataxia, retardo del desarrollo, demencia, convulsiones, debilidad muscular proximal neurogénica y neuropatía sensitiva^(3,4,6,7,24,25,80,81) (Tabla 2). Los niveles séricos de ácido láctico son normales o moderadamente elevados. En la biopsia de músculo se observa la presencia de una atrofia neurogénica y no existen RRF^(6,24). La alteración molecular consiste en la mutación puntual T8993G del gen que codifica la subunidad 6 de la ATPasa^(80,81).

Síndrome de Leigh con herencia materna (MILS)

Tiene su inicio en los primeros meses de la vida y su curso evolutivo es rápido conduciendo a la muerte en el primero o segundo año. Se manifiesta por retardo del desarrollo, hipotonía, convulsiones, signos piramidales, ataxia, retinopatía pigmentaria, y oftalmoparesias (Tabla 2). Los niveles séricos de ácido láctico están elevados, y en la biopsia de músculo no se observan RRF. El diagnóstico de SL se establece mediante los hallazgos neurorradiológicos “lesiones de hiperséñal a nivel de los núcleos de la base en la RNM” o neuropatológicos^(6,24). La alteración molecular es la misma que se observa en el NARP, con la salvedad de que la proporción del ADNmt mutado supera al 90% de los genomas mitocondriales^(15,81-84). Esta mutación también se segrega en los tejidos embrionarios y fetales, circunstancia que posibilita su diagnóstico antenatal mediante biopsia corial⁽⁸¹⁾. Una mutación diferente en el mismo nucleótido (T8993C) condiciona un fenotipo clínico más suave⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾; mientras que en dos hermanos, con un trastorno neurológico no pro-

gresivo que remeda al SL (necrosis estriatal bilateral), se observó una mutación diferente en el mismo gen (T9176C)⁽⁸⁸⁾, y en otro paciente con este proceso la mutación T8851C⁽⁸⁹⁾. La mutación T9176C también puede expresarse clínicamente como un SL típico⁽⁹⁰⁾.

Otras expresiones fenotípicas

Existen otras entidades asociadas a mutaciones puntuales del ADNmt, de inicio durante la infancia que por el momento resulta imposible encuadrarlas en un fenotipo clínico definitivo, como ocurre con la mutación puntual A10044G del gen ARNt^{Gly}, que se observó en los ocho hijos de un matrimonio joven, en la madre y en la abuela materna, con datos clínicos muy heterogéneos e inconstantes, incluyendo síndrome de muerte súbita, encefalopatía, reflujo gastroesofágico, trastornos en el aprendizaje con déficit de atención, trastornos emocionales y episodios de apneas⁽⁹¹⁾. Un hecho semejante acontece con las observaciones familiares que presentaban la mutación A5814G ARNt^{Cys}, con una expresividad clínica, de inicio durante la infancia o en la adolescencia tardía, que remeda al MELAS (fenotipo MELAS-like)^(92,93); con la mutación G8313A ARNt^{Lys} que se manifiesta durante la infancia por síntomas gastrointestinales seguidos evolutivamente de una encefaloneuropatía⁽⁹⁴⁾; con la encefalopatía familiar asociada a la mutación T5537 ARNt^{Trp}⁽⁹⁵⁾; con las mutaciones observadas en el gen ARNt^{Ser(UCN)} que cursan con epilepsia mioclónica progresiva asociada a miopatía⁽⁹⁶⁾, con epilepsia parcial continua progresiva y episodios de apoplejía⁽⁹⁷⁾ o con sordera familiar precoz⁽⁹⁸⁾; con la mutación T3308C del gen estructural ND1 que asocia la presencia de necrosis estriatal bilateral y MELAS⁽⁹⁹⁾; con la mutación A7543G ARNt^{Asp} que cursa con epilepsia mioclónica, retraso psicomotor y trastornos conductuales⁽¹⁰⁰⁾; con la mutación G11832A en el gen estructural ND4 observada en un joven con intolerancia al ejercicio⁽¹⁰¹⁾; y con la mutación G6930A en el gen estructural COX I detectada en una joven con un cuadro clínico multisistémico progresivo consistente en miopatía, encefalopatía, cataratas precoces, ceguera, sordera y neuropatía periférica⁽¹⁰²⁾. Las mutaciones puntuales en el ARN ribosómico (ARNr) 12S predisponen a la sordera inducida por los aminoglucósidos^(6,27).

Citopatías mitocondriales debidas a alteraciones del ADNn *Alteraciones de los genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales*

Dado que la mayor parte de las proteínas mitocondriales son codificadas por el ADNn, es lógico que muchas encefalomiopatías mitocondriales pertenezcan a este grupo.

Deficiencia del complejo I

Existen tres síndromes mayores: 1) *Enfermedad multisistémica precoz y fatal*, que se caracteriza por acidosis

láctica congénita, hipotonía y debilidad muscular generalizada, retardo psicomotor, cardiopatía y muerte en el período neonatal por fallo cardiorrespiratorio. En la biopsia de músculo se pueden observar mitocondrias anormales y acúmulos lipídicos. La deficiencia del complejo I está presente en diferentes tejidos. Las evidencias indirectas la relacionan con el ADNn^(3,4,6,7,25,102,104). 2) *Miopatía*, de inicio durante la infancia o en la vida adulta, que se manifiesta por una intolerancia al ejercicio o una debilidad fija a nivel de las extremidades. Suele mostrar una acidosis láctica moderada que aumenta después del ejercicio. En la biopsia de músculo existen RRF y deficiencia del complejo I^(3,4,6,7,25,105-108). En un joven adulto con esta entidad se observó una mutación en el gen estructural ND4⁽¹⁰¹⁾ “ver epígrafe previo”. 3) *Encefalomiopatía mitocondrial*, está constituida por un grupo heterogéneo que asocia en combinación variable oftalmoplejía, convulsiones, demencia, ataxia, sordera neurosensorial, retinopatía pigmentaria, neuropatía sensitiva y movimientos involuntarios, de inicio durante la infancia o en la vida adulta^(3,4,6,7,25,105,109). En algunos niños existen hechos clínicos y neurorradiológicos de SL⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾, y en un paciente epilepsia parcial continua⁽¹¹³⁾; en estas dos últimas formas evolutivas están ausentes las RRF, y la herencia se acepta que es mendeliana^(6,25). *Otras formas*: Se ha descrito deficiencia del complejo I en casos aislados de enfermedad de Alpers⁽²⁵⁾, en una miopatía precoz con apraxia oculomotora y efusión subdural benigna⁽¹¹⁴⁾, en un recién nacido y en una niña de diez años con artrogriposis congénita^(115,116), en dos niños con la asociación de macrocefalia progresiva, destrucción cerebral generalizada con amplias cavidades y cardiomiopatía precoz de evolución fatal^(117,118), en la lipomatosis simétrica múltiple asociada a polineuropatía con atrofia de cerebelo⁽¹¹⁹⁾, y en un niño con el síndrome de Ohtahara⁽¹²⁰⁾. Loeffen et al, clasifican sus 27 pacientes pediátricos con deficiencia aislada de este complejo y de origen nuclear en los siguientes grupos: Síndrome de Leigh, síndrome Leigh-like, acidosis láctica infantil fatal, cardiomiopatía neonatal con acidosis láctica, macrocefalia con leucodistrofia progresiva, y encefalomiopatía inespecífica⁽¹¹⁸⁾. Están descritas varias alteraciones genético-moleculares en 10 subunidades del complejo I codificadas por el ADNn⁽¹²¹⁻¹²⁶⁾. También en los últimos años se han observado mutaciones en genes de ensamblaje para este complejo, en concreto: en una forma familiar de encefalopatía mitocondrial, y en una cardiomiopatía de inicio antenatal con deficiencia aislada de este complejo y mutaciones en el gen de ensamblaje C6ORF66⁽¹²⁷⁾; en un paciente con encefalomiopatía, y en dos niños de ambos sexos y sin parentesco entre ellos con hipotonía, nistagmus, ataxia, deficiencia del complejo I y mutaciones en el gen de ensamblaje NDUFA12L^(128,129); y en un paciente con cardioencefalomiopatía, deficiencia del complejo I y mutaciones en gen de ensamblaje NDUFAF1⁽¹³⁰⁾.

Deficiencia del complejo II

En la infancia se suele manifestar clínicamente como una encefalomiopatía heterogénea, que incluye retraso del crecimiento, hipotonía, debilidad, retardo psicomotor, letargia, insuficiencia respiratoria, ataxia y mioclonías^(6,7,131-134). En adultos jóvenes se observó la presencia de miopatía proximal o de intolerancia al ejercicio con mioglobulinuria^(135,136). La acidosis láctica suele estar presente en las formas encefalomiopáticas. Las RRF se observaron en algunos de los niños con encefalomiopatía, mientras que en las miopáticas existen mitocondrias anormales y acúmulos de lípidos^(131-133,136). En dos hermanas hijas de padres consanguíneos que presentaban deficiencia del complejo II y hallazgos neurorradiológicos compatibles con SL⁽¹³⁷⁾, se ha descubierto la mutación de un gen nuclear caracterizado molecularmente (5p15), que condiciona la sustitución de arginina por triptófano en la posición 554 de la subunidad Fp⁽¹³⁸⁾, alteración genético-molecular descrita posteriormente en otros pacientes con SL y deficiencia de este complejo⁽¹³⁹⁾.

Deficiencia de Coenzima Q₁₀

Existen varias expresiones fenotípicas: 1) convulsiones, retardo psicomotor, intolerancia al ejercicio, mioglobulinuria recurrente, y en la biopsia muscular existen RRF y acúmulos de lípidos^(4,6,7,140,141); 2) ataxia cerebelosa asociada a atrofia cerebelosa, y ocasional debilidad muscular, convulsiones, retardo mental, signos piramidales, neuropatía periférica, hipogonadismo hipergonadotrófico, siendo la biopsia muscular normal o con cambios inespecíficos⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾; 3) retraso psicomotor, sordera, ataxia, espasticidad y signos neurorradiológicos de SL⁽¹⁴⁵⁾; 4) encefalomiopatía infantil fatal de evolución rápida asociada en ocasiones a enfermedad renal^(146,147); 5) forma mixta con retraso en el desarrollo motor, miopatía mitocondrial, intolerancia al ejercicio, ptosis bilateral, convulsiones generalizadas, retinopatía pigmentaria, ataxia y atrofia cerebelosa^(148,149). La deficiencia enzimática se observa a nivel muscular y ocasionalmente en fibroblastos^(4,6,7,26,140-149). Para algunas de estas variantes se han observado mutaciones en genes para la biosíntesis de proteínas específicas de la coenzima Q₁₀, en concreto para la que cursa con encefalomiopatía fatal, SL, fracaso renal o ambas asociaciones están afectados los genes COQ2, PDSS2 y PDSS1⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾, y para la que se manifiesta por ataxia cerebelosa autosómica recesiva el gen ADCK3⁽¹⁵³⁾. Todas estas expresiones clínicas habitualmente se benefician en mayor o menor medida del tratamiento con la coenzima deficiente⁽²⁷⁾.

Deficiencia del complejo III

Están reconocidas cuatro posibles formas de presentación. 1) *Encefalomiopatía infantil fatal*, que se manifiesta por la asociación de acidosis láctica congénita, hipotonía, distonía, convulsiones, coma y muerte en los primeros meses. La deficiencia del complejo III está presente en riñón, hí-

gado, corazón y músculo^(6,7,25,154). 2) *Encefalomiopatía de comienzo tardío* (en la infancia tardía o en la vida adulta) caracterizada por combinaciones variables de debilidad, talla baja, ataxia, demencia, sordera neurosensorial, neuropatía sensitiva, retinopatía pigmentaria y signos piramidales^(6,7,155). 3) *Miopatía con intolerancia al ejercicio*, que evoluciona lentamente hacia una debilidad fija, se ha descrito en enfermos en los cuales se demostró deficiencia de citocromo b y de algún otro componente en músculo, aunque no en los fibroblastos y linfocitos, lo que sugiere la existencia de isoformas con especificidad de tejidos^(4,6,7,25,156,157). En nueve pacientes con esta entidad se observaron mutaciones somáticas y esporádicas en el gen estructural citocromo b del ADNmt que afectan exclusivamente a la musculatura estriada⁽¹⁵⁸⁾, evidencia de que en algunas ocasiones esta entidad depende directamente del genoma mitocondrial. 4) *Cardiomiopatía histiocitoide de la infancia*, documentada en un niño con una cardiopatía de evolución fatal, deficiencia del complejo III y del citocromo b reducible en miocardio con normalidad en músculo esquelético e hígado, y mutaciones somáticas esporádicas del ADNmt en el miocardio^(6,15,159). *Otras formas*: Está descrita la asociación de un síndrome de De Toni-Debré-Fanconi de evolución fatal y de inicio neonatal, con deficiencia del complejo III⁽¹⁶⁰⁾; la deficiencia de citocromo b con distonía generalizada de inicio en la edad preescolar⁽¹⁶¹⁾; su asociación con un síndrome de West aparentemente criptogénico⁽¹⁶²⁾; la deficiencia de este complejo asociada a encefalopatía con hepatomegalia y cirrosis micronodular precoz de evolución fatal⁽¹⁶³⁾; y un fenotipo clínico precoz y fatal que cursa con encefalopatía, hepatopatía y tubulopatía proximal (GRACILE, del inglés: growth retardation, aminoaciduria, cholestasis, iron overload, lactacidosis, and early retardation), con mutaciones en un gen de ensamblaje denominado BCS1L (cromosoma 2q33-37)^(164,165).

Deficiencia del complejo IV

Existen dos formas mayores de presentación: encefalomiopática y miopática. 1) *Forma encefalomiopática*, la deficiencia parcial y generalizada de COX constituye junto con la deficiencia del complejo I y de PDH E1 α una de las causas más frecuentes del SL⁽¹¹¹⁾. Estos niños suelen ser normales durante los primeros 6 ó 12 meses de vida, y posteriormente presentan regresión psicomotora, ataxia, atrofia óptica, oftalmoplejía, nistagmo, distonía, signos piramidales y trastornos respiratorios; aunque está descrita su asociación a epilepsia parcial continua, las convulsiones son poco frecuentes. En las imágenes neurorradiológicas (RNM) se observan lesiones simétricas e hiperintensas en los núcleos de la base “putamen, caudado y pálido” y ocasionalmente hallazgos compatibles con leucodistrofia^(4,6,7,166-168). En el aspecto genético-molecular los genes nucleares que codifican las 10 subunidades de la citocromo oxidasa parecen no estar alterados per se^(169,170), esta circunstancia sugiere que el

defecto puede estar localizado en los genes que controlan el ensamblaje o la estabilidad de la citocromo oxidasa^(26,111), hecho demostrado al observar varias mutaciones patogénicas en el gen SURF1^(171,172). 2) *Forma miopática*, que se puede manifestar con dos variantes: miopatía infantil fatal y miopatía infantil benigna. En ambas formas existe durante el período neonatal acidosis láctica, debilidad con hipotonía generalizada y dificultad respiratoria; sin embargo, mientras que en la forma fatal se produce la muerte por fracaso respiratorio antes del año de edad, en los niños que presentan la forma benigna, si el tratamiento sintomático permite la supervivencia del paciente, se produce una mejoría espontánea a partir de los 6 a 9 meses alcanzando la normalidad entre los 2 y 3 años. A la forma fatal se suele asociar un síndrome De Toni-Debré-Fanconi^(4,6,7,24). La acidosis láctica, se suele observar en ambas formas “encefalomiopática y miopática”, pero es más intensa en las miopáticas. En la forma miopática benigna la lacticoacidemia disminuye de forma gradual con la mejoría clínica espontánea. Las RRF no se observan en los pacientes con SL, sin embargo son muy abundantes en las miopáticas, y en la forma benigna desaparecen cuando se normaliza la actividad de COX^(173,174). En la forma miopática fatal existe a nivel muscular deficiencia selectiva de la subunidad VIIa,b de COX, y en la forma benigna deficiencia selectiva de las subunidades VIIa,b y II⁽¹⁷⁵⁾. *Otras formas*: Una deficiencia parcial de COX a nivel muscular y/o hepático, presumiblemente dependiente del ADNn, se ha observado en algún caso aislado de enfermedad de Alpers⁽¹⁷⁶⁾ y en el síndrome de Alpers-Huttenlocher^(177,178), en la paraplejía espástica familiar⁽¹⁷⁹⁾, entidad en la que en ocasiones existe deficiencia de una metaloproteasa mitocondrial codificada por el genoma nuclear “locus génico 16q24.3” denominada paraplegina⁽¹⁸⁰⁾, en niños con hipoplasia cerebelosa⁽¹⁸¹⁾, en un niño con el fenotipo compatible con la enfermedad de Werdnig-Hoffmann⁽¹⁸²⁾, en otro con el síndrome de Ohtahara⁽¹⁸³⁾, y en una forma encefalomiopática infantil con afectación del sistema nervioso autónomo⁽¹⁸⁴⁾. Al margen del gen SURF1, se han identificado otros genes que participan en el ensamblaje o en la estabilidad de la citocromo oxidasa, y que están implicados en diferentes expresiones clínicas, en concreto los genes SCO2 y COX15 en las que cursan con cardioencefalomiopática^(185,186), el gen COX10 en las que presentan encefalopatía con nefropatía^(187,188), el gen SCO1 en los pacientes con encefalopatía y hepatopatía⁽¹⁸⁹⁾, el gen ATHE1 en la encefalopatía etilmalónica⁽¹⁹⁰⁾, y el gen LRPPRC responsable de un SL con participación hepática (identificado en numerosas familias de la región de Saguenay-Lac-Saint-Jean de Québec)^(191,192).

Deficiencia del complejo V (ATP sintasa)

Esta deficiencia, observada de forma ocasional, se manifiesta clínicamente por una miopatía congénita lentamente progresiva con abundantes RRF e inclusiones paracrista-

linas^(6,25,193). También se puede manifestar en el período neonatal con la asociación de hiperlactacidemia, ocasional academia metilglutacónica, diferentes grados de retardo mental, rasgos dismórficos, hipotonía, ocasional miocardiopatía hipertrófica, y mutaciones en el gen nuclear de ensamblaje ATPasa12, situado en el cromosoma 17p11.2^(194,195).

Otras expresiones fenotípicas

Está descrita una encefalomiopática infantil fatal con deficiencia combinada de los complejos I y IV⁽¹⁹⁶⁾; y una forma encefalomiopática infantil con afectación del sistema nervioso autónomo, asociada a deficiencia del complejo III⁽¹⁸⁴⁾. Una deficiencia de los complejos III y IV, posiblemente de origen nuclear, en un paciente con datos clínicos compatibles con una epilepsia mioclónica severa de la infancia “epilepsia polimorfa”, que presentaba RRF⁽¹⁹⁷⁾. Un niño 7 meses de edad, sin antecedentes familiares, con la asociación de una intensa lacticoacidemia con hepatopatía, debilidad muscular con RRF, afectación tubular proximal y deficiencia parcial de los complejos I y IV⁽¹⁹⁸⁾. Un niño de 8 años de edad con SL y deficiencia combinada de los complejos I, III y IV⁽¹⁹⁹⁾. Varias niñas con la asociación de amaurosis congénita de Leber y deficiencia aislada o combinada de complejos de la cadena respiratoria mitocondrial⁽²⁰⁰⁻²⁰²⁾. Una forma miopática benigna con deficiencia de los complejos I y III⁽²⁰³⁾. Una niña con el síndrome de hidroencefalia-hidrocefalia congénita, RRF y deficiencia grave de los complejos III y IV, posteriormente su madre tuvo dos embarazos que terminaron en abortos terapéuticos programados al detectarse a partir de las 19 semanas de gestación mediante ecografía fetal la presencia de una hidrocefalia progresiva^(204,205). Varios niños en los que la manifestación clínica predominante fue el espectro autista⁽²⁰⁶⁾.

Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales

Las proteínas mitocondriales codificadas por el ADNn se sintetizan en el citoplasma y se importan a la mitocondria. La mayor parte de los péptidos mitocondriales son sintetizados como precursores de mayor tamaño, que contienen, además de la secuencia de la proteína madura, un péptido aminoterminal que sirve como señal específica de reconocimiento para los receptores situados en los puntos de contacto con las membranas externa e interna de la mitocondria. La interacción del péptido señal y el receptor es seguida por una translocación de energía a través de un canal revestido de proteínas específicas que abarca ambas membranas. Ya dentro de la matriz, los péptidos señal son escindidos por peptidasas mitocondriales, y las proteínas maduras son ensambladas. También son necesarias las denominadas proteínas de choque térmico (*heat shock*), citosólicas y mitocondriales, para mantener extendida la conformación de los péptidos en el proceso de importación^(12,207).

Teóricamente hay dos posibilidades de mecanismo genético que pueden alterar la importación de péptidos a la mitocondria: 1) Mutaciones en los péptidos señal, que impiden el transporte de proteínas mitocondriales específicas, y 2) Mutaciones que afectan a otros factores que intervienen en la translocación, como las proteínas heat shock, receptores o proteasas; estas mutaciones alterarían el transporte de gran parte, si no de todas, las proteínas mitocondriales^(5,12).

Dentro del primer tipo de alteración se puede ofrecer como ejemplo el síndrome de sordera-distonía, denominado también síndrome de Mohr-Tranebjaerg, se trata de una entidad recesiva ligada al cromosoma X, secundaria a mutaciones en el gen TIMM8A que coficida la proteína de la sordera-distonía (DDP1), componente de la maquinaria de importación de proteínas mitocondriales en el espacio intermembranoso, y que en el aspecto clínico se caracteriza por la asociación de sordera neurosensorial progresiva, distonía, ceguera cortical y trastornos psiquiátricos⁽²⁰⁸⁾. Otro ejemplo, aunque no propiamente de la cadena respiratoria mitocondrial, es el defecto de importación de la subunidad E₁ alfa de la PDH, que produce síndrome de Leigh⁽²⁰⁹⁾.

Aunque no se conoce la causa genética, un ejemplo del segundo tipo de mutación puede ser el de una adolescente con miopatía congénita y defectos múltiples de la cadena respiratoria mitocondrial; en músculo presentaba fibras COX negativas y ausencia de tinción para la SDH, pero no RRF. El análisis de las proteínas mostró un defecto específico de la proteína hierro-azufre de 27,7 Kd de la SDH y de la proteína de Rieske (otra proteína hierro-azufre) del complejo III⁽²¹⁰⁾. Otras observaciones perfectamente documentadas son las de dos niñas con un defecto de la “heat shock protein 60” (hsp60), una chaperonina que participa en el proceso de plegamiento de las proteínas durante la importación. Ambas pacientes presentaban características dismórficas, hipotonía congénita, insuficiencia respiratoria, grave acidosis láctica y afectación enzimática de varias rutas metabólicas intramitocondriales incluida la cadena respiratoria^(211,212).

Alteraciones en la comunicación intergenómica

El genoma mitocondrial depende en gran medida del genoma nuclear, que codifica varios factores implicados en la replicación, transcripción y traducción del ADNmt^(4,10,11). Existen tres amplios grupos de enfermedades con alteraciones en la comunicación intergenómica y que se transmiten por herencia mendeliana, ya que el error genético primario se sitúa en el ADNn.

Deleciones múltiples del ADNmt

Existen tres trastornos en los que las deleciones múltiples del ADNmt juegan un papel fundamental en su patogenia: la OEP con herencia autosómica dominante, la OEP con cardiomiopatía y herencia autosómica recesiva, y el MNGIE.

OEP con herencia autosómica dominante

El cuadro clínico, que suele tener su inicio en la adolescencia tardía o en la edad adulta, se caracteriza por OEP, intolerancia al ejercicio, debilidad proximal a nivel de las extremidades, dificultad respiratoria, sordera, cataratas, temblor, ataxia, neuropatía sensitivomotora, depresión y muerte prematura⁽²¹³⁻²¹⁵⁾. Existe acidosis láctica de intensidad variable, RRF y deficiencia parcial y combinada de varios complejos de la cadena respiratoria^(6,7,25). Se han identificado tres genes implicados en esta entidad, el translocador de nucleótidos de adenina (ANT1), el twinkle y la polimerasa γ (POLG), localizados en los cromosomas 4q34-35, 10q23.3-q24.3 y 15q22-q26, respectivamente⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾, este hecho demuestra su complejidad genética.

OEP con cardiomiopatía y herencia autosómica recesiva

Esta entidad, de inicio durante la infancia, se ha observado en dos familias de Arabia Saudí, y se manifiesta por OEP asociada a debilidad proximal y cardiomiopatía hipertrofica, que conduce a una muerte prematura. Se afectan ambos sexos y en una de las familias existía consanguinidad entre los padres. En la biopsia muscular existen RRF, y con la técnica de Southern blot se observaron deleciones múltiples del ADNmt⁽²¹⁹⁾.

Síndrome MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal)

Es un proceso heterogéneo caracterizado por la presencia de OEP, debilidad en las extremidades, neuropatía periférica, gastroenteropatía con diarrea crónica y episodios de pseudos-obstrucción intestinal, leucodistrofia, acidosis láctica y RRF. Durante la infancia suelen predominar los síntomas digestivos^(6,7,24,27). Su gen se localiza en el cromosoma 22 (22q13.32-qter) y sus mutaciones condicionan una deficiencia en timidita fosforilasa (TP)^(220,221).

Otras formas

Otros procesos, con o sin herencia autosómica dominante o recesiva, en los que se han observado deleciones múltiples del ADNmt incluyen: el síndrome ARCO (cardiopatía y oftalmoplejía de herencia autosómica recesiva)⁽²⁷⁾; el síndrome SANDO (ataxia sensorial, neuropatía, disartria y oftalmoplejía) “mutaciones autosómicas recesivas en el gen POLG”⁽²²²⁾; dos hermanos con mioglobinuria recurrente; un paciente con neuropatía periférica y lipomas múltiples; la cardiomiopatía dilatada idiopática familiar^(4,7,33); la miositis con cuerpos de inclusión⁽²²³⁾; dos hermanos con anemia sideroblástica y miopatía⁽²²⁴⁾; una forma familiar, de evolución rápidamente fatal y de inicio durante el período neonatal que asocia cardiomiopatía con cataratas, acidosis láctica y deficiencia del complejo I^(225,226); y el síndrome de Wolfram, asociación de diabetes insípida, diabetes mellitus dependiente de insulina, atrofia óptica progresiva bilateral

y sordera, estando identificados dos genes situados en el cromosoma 4 (4p16.1 “WSF1” y 4q22-24 “WSF2”)⁽²²⁷⁾; y la combinación de ataxia, cefalea, epilepsia, mioclonías, neuropatía y oftalmoplejía externa progresiva tardía, con herencia autonómica recesiva y mutaciones en el gen POLG⁽²²⁸⁾.

Depleción del ADNmt

Constituye la primera enfermedad debida a la existencia de un menor número de copias del genoma mitocondrial. Existen tres fenotipos clínicos mayores asociados con esta alteración^(14,229): 1) *Hepatopatía infantil fatal precoz con acidosis láctica e hipoglucemia hipocetótica ocasional*, que cursa con hepatomegalia e insuficiencia hepática, que conduce a la muerte en los primeros meses de la vida⁽²²⁹⁻²³²⁾. 2) *Miopatía congénita con acidosis láctica*, RRF e insuficiencia respiratoria que conduce a la muerte entre los 3 y 11 meses de edad^(6,7). 3) *Miopatía infantil*, con o sin oftalmoplejía externa, de inicio a partir del año de edad, con CPK sérica elevada y lactato normal o moderadamente elevado, con muerte precoz “hacia los 3 años de edad” por crisis de insuficiencia respiratoria; las RRF, que precozmente suelen estar ausentes, aparecen de forma progresiva en su curso evolutivo^(6,7,14,229). En las tres formas se observa deficiencia combinada de varios complejos de la cadena respiratoria⁽⁶⁾. También se ha descrito depleción del ADNmt en un paciente con SL⁽²³³⁾, en otro con datos clínicos sugerentes de atrofia muscular espinal⁽²³⁴⁾, en tres hermanas con OEP y miopatía⁽²³⁵⁻²³⁷⁾, en niños con rasgos clínicos y de laboratorio característicos de distrofinopatía, en pacientes con participación cerebral y con neuropatía periférica^(238,239), en un fenotipo sugerente de epilepsia mioclónica severa de la infancia^(239,240), en el síndrome de Alpers⁽²⁴¹⁾, y en una niña con hepatomioneuropatía⁽²⁴²⁾, circunstancias que indican la gran heterogeneidad clínica de esta entidad.

En todas las formas, la herencia es autosómica recesiva, lo que sugiere que el problema genético se sitúa en un gen nuclear que controla la replicación del ADNmt. Recientemente en algunos pacientes se han identificado varios genes, en concreto: el gen de la deoxiguanosina quinasa (dGK), localizado en el cromosoma 2p13, y relacionado con las formas hepatocerebrales⁽²⁴³⁾; el gen de la timidina quinasa 2 (TK2), situado en el cromosoma 16, y relacionado con algunas de las formas miopáticas, que ocasionalmente pueden simular una atrofia muscular espinal⁽²⁴⁴⁾; el gen de la polimerasa g (POLG), situado en el cromosoma 15 q22-q26, relacionado con el síndrome de Alpers⁽²⁴⁵⁾; el gen MPV17, situado en el cromosoma 2p21-23, relacionado con las formas hepatocerebrales y con la neurohepatopatía de los Navajos^(246,247); y el gen SUCLA2, situado en el cromosoma 13, y relacionado con las formas encefalomiopáticas⁽²⁴⁸⁾. Su posibilidad diagnóstica se debe contemplar ante un paciente que presente miopatía con participación de la musculatura ocular extrínseca y elevación de la CPK sé-

rica, o bien afectación cerebral “mioclonías y convulsiones” asociada a signos morfológicos de miopatía mitocondrial con deficiencia de complejos de la cadena respiratoria codificados por el ADNmt⁽²³⁹⁾.

Alteraciones en la traducción del ADNmt

En este complejo proceso están implicadas alrededor de unas 50 proteínas ribosómicas, algunas enzimas para la maduración de los ARNt, las aminoacil-ARNt sintetasas, y los factores de iniciación, de prolongación y de terminación (Tabla 1). Estas alteraciones fueron observadas en las siguientes situaciones o entidades: en dos niños con un síndrome hepatocerebral precoz y fatal (gen EFG1, situado en el cromosoma 3q, que codifica el factor de prolongación G1)⁽²⁴⁹⁾; en una recién nacida que asociaba hechos dismórficos, hipotonía, edema en las extremidades, aumento de transaminasas y una acidosis láctica grave e intratable que indujo su muerte a los 3 días de vida (gen MRPS16, situado en el cromosoma 10, que codifica la subunidad proteica 16 ribosómica mitocondrial)⁽²⁵⁰⁾; en pacientes con miopatía y anemia sideroblástica “MLASA” (gen PUS1, situado en el cromosoma 12q24.33, que codifica la pseudouridina sintasa 1 mitocondrial)⁽²⁵¹⁾; en un niño con encefalomiopatía y en otro con cardiomiopatía hipertrófica que presentaban mutaciones en gen para el factor de prolongación Ts (EFTs)⁽²⁵²⁾; en dos niños con acidosis láctica grave asociada a encefalopatía fatal y de progresión rápida, presentando uno mutaciones en el gen para el factor de prolongación G1 (EFG1), y el otro en el gen para el factor de prolongación Tu (EFTu)⁽²⁵³⁾; en la leucoencefalopatía que cursa con afectación del tronco del encéfalo, de la médula espinal y con aumento del ácido láctico, que presenta mutaciones en el gen para la aminoacil-ARNt^{Asp} sintetasa⁽²⁵⁴⁾; en la hipoplasia pontocerebelosa asociada a mutaciones en el gen para la aminoacil-ARNt^{Arg} sintetasa⁽²⁵⁵⁾; y en tres recién nacidos, hijos de padres consanguíneos, que presentaban edema generalizado, hipotonía, cardiomiopatía y tubulopatía, con una reducción marcada en el ARNr 12S, y mutaciones en el gen nuclear MRPS22 encargado de codificar proteínas ribosómicas⁽²⁵⁶⁾. En todas estas entidades suele existir deficiencia parcial y combinada de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Alteraciones en el medio lipídico

Todos los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, a excepción del citocromo c, se encuentran imbuidos en el medio lipídico de la membrana mitocondrial interna, que está compuesta fundamentalmente por cardiolipina, por lo que un defecto de este lípido puede condicionar una disfunción de la cadena respiratoria⁽²⁰⁷⁾. El síndrome de Barth, ligado al cromosoma X (Xq28, gen Tafazzin), que cursa con miopatía mitocondrial, cardiomiopatía, retraso de crecimiento y leucopenia, pertenece a este grupo de

enfermedades, puesto que en esta entidad está muy disminuida la cardiolipina en plaquetas, músculo estriado y miocardio^(207,257).

Defectos en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial

Las mitocondrias no son organelas estáticas, sino que se movilizan a lo largo de los microtúbulos del citoesqueleto según sean los requerimientos energéticos de la célula⁽²⁰⁷⁾. Las mutaciones que afectan al gen de la guanosina-trifosfatasa, se asocian con una forma autonómica dominante de atrofia óptica (gen OPA1, situado en el cromosoma 3q28-29, que codifica la dinamina-relacionada con la GTPasa), que junto con la neuropatía óptica de Leber, es la causa más frecuente de ceguera en adultos jóvenes⁽²⁵⁸⁾. Otras dos entidades encuadrables en este grupo son la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 2A (gen MFN2, situado en el cromosoma 1p36.2, que codifica la mitofusina 2)⁽²⁵⁹⁾, y la paraplejía espástica familiar autonómica dominante (gen KIF5A, situado en el cromosoma 12q13, que codifica la proteína motora kinesina)⁽²⁶⁰⁾. Las dos primeras entidades pertenecen al grupo de defectos en la fusión, mientras que la tercera se encuadra en los defectos de la motilidad.

DIAGNÓSTICO

Del análisis de todas las entidades previamente comentadas, es fácil deducir que las citopatías mitocondriales constituyen un capítulo heterogéneo y cada vez más amplio en la patología infanto-juvenil; esta gran heterogeneidad puede observarse reflejada en la tabla 3, breve resumen de nuestra reciente y joven casuística. Estos hechos posiblemente indiquen que su despistaje diagnóstico debería abarcar a un alto porcentaje de los procesos pediátricos y/o neuropediátricos evolutivos sin un diagnóstico sindrómico o etiológico específico^(33,41).

Sugieren una encefalomiopatía mitocondrial: 1) Un trastorno multisistémico y progresivo, que afecte en proporción variable al SNC, al sistema nervioso periférico, a los ojos, a la audición, a la musculatura estriada y al corazón. 2) Una oftalmoplejía externa progresiva, en especial si se asocia retinitis pigmentaria. 3) La asociación de polimioclonías y ataxia. 4) La existencia de ataxia cerebelosa con trastornos sensoriales propioceptivos. 5) La presencia de debilidad muscular e intolerancia al ejercicio asociado a un síndrome neurológico. 6) Episodios neurológicos recurrentes y parcialmente progresivos (*stroke-like*), tales como hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical, migraña. 7) Síndrome de baja estatura con pérdida progresiva de la audición^(6,7,33,41). 8) La asociación de alguno de los hechos previamente comentados con alopecia, cambios en la coloración del cabello, trastornos en la pigmentación cutánea, exantemas, hipertricosis o acrocianosis, y con rasgos dismórficos^(194,195,211,212,250,262).

Su posibilidad diagnóstica se debe contemplar ante un paciente que presente los signos y síntomas mencionados en

TABLA 3. Resumen de nuestra casuística de encefalomiopatías mitocondriales

Entidades	Número
Pacientes encuadrables en entidades conocidas	39
Formas miopáticas puras (FMP)	7
- Forma miopática infantil por deficiencia del complejo IV	2
- Oftalmoplejía externa progresiva y/o S. Kearns-Sayre	3
- FMP infantil con depleción del ADNmt	1
- Miocardiopatía + debilidad muscular (mutación C3303T, ADNmt)	1
Formas encefalomiopáticas (FEMP)	32
- Síndrome de Leigh/Leigh-like	10*
- Alpers-Huttenlocher	4
- Enfermedad de Pearson /evolución a Kearns-Sayre)	1
- FEMP + síndrome de West	4*
- Neuropatía óptica de Leber (LHON)	1
- FEMP infantil precoz	1
- FEMP + encefalopatía mioclónica	2
- FEMP con fenotipo NARP-like	2
- FEMP + autismo	1
- FEMP + leucodistrofia	1
- FEMP + encefalopatía epiléptica infantil precoz (S. de Ohtahara)	1
- FEMP inespecíficas	5
Pacientes con nuevas expresiones fenotípicas	17
- Miopatía benigna por deficiencia de los complejos I y III	1
- Apraxia oculomotora con deficiencia del complejo I	1
- Hepatomioneuropatía secundaria a depleción del ADNmt	1
- Nueva expresión fenotípica muscular de depleción del ADNmt	4
- Amaurosis congénita de Leber	4
- Lipomatosis simétrica múltiple + atrofia cerebelo + neuropatía	1
- Hidranencefalia congénita	1
- Síndrome de Joubert-like	1
- Fenotipo sugerente de epilepsia mioclónica severa de la infancia	3

*una paciente presentó ambas entidades⁽²⁶¹⁾.

la tabla 2, aunque estén presentes de manera aislada o en combinaciones variables, ya que la mayoría de los pacientes con mutaciones o deleciones y duplicaciones en el ADNmt presentan distintas combinaciones, que se pueden denominar no sindrómicas, de los signos y síntomas enumerados en esa tabla⁽⁶⁾.

Para la aproximación diagnóstica, al margen de los datos clínicos que aporta el paciente, es necesario conocer en los antecedentes familiares de la rama materna si están presentes los denominados signos blandos, tales como talla baja, convulsiones, migraña, trastornos psiquiátricos o sordera precoz. Cuando existe componente miopático es recomendable determinar la CPK sérica, que ocasionalmente está elevada. En algunos pacientes se observa en el aminoaci-

dograma aumento de la alanina, y en el perfil urinario de ácidos orgánicos pueden existir alteraciones inespecíficas. Si existe sospecha de participación cardíaca, hepática o renal, es conveniente valorar sus aspectos funcionales. En ocasiones, dependiendo de cada caso en particular, suelen ser de ayuda las exploraciones neurorradiológicas (TAC, RNM, RNM espectroscópica, SPECT o PET) y las neurofisiológicas (EEG, EMG, VCN, y los potenciales evocados visuales, auditivo-tronculares y somatoestésicos)^(6,7,33,41).

Es fundamental conocer el comportamiento del ácido láctico y pirúvico, en ayunas, a nivel sanguíneo, de preferencia arterial, y en las formas encefalopáticas a nivel del líquido cefalorraquídeo (LCR). En general, en la mayoría de estos procesos, salvo algunas excepciones como el NARP/MILS, la LHON y en los pacientes con miopatía infantil asociada a depleción del ADNmt, suele existir una hiperlactacidemia y/o hiperlactorraquia de mayor o menor intensidad, con elevación del cociente láctico/pirúvico (indicador del estado redox citoplasmático) por encima de 20 (valor normal < 20). Se deben excluir siempre las hiperlactacidemias secundarias. Una relación láctico/pirúvico inferior a 20 puede indicar defectos a nivel del complejo de la piruvato deshidrogenasa o de las enzimas gluconeogénicas, mientras que un cociente sostenidamente elevado (> 20), y en particular mayor de 25, señalará la posibilidad de una deficiencia de piruvato carboxilasa (fenotipo francés)/deficiencia múltiple de carboxilasas o un defecto en la cadena respiratoria mitocondrial. También suele ser de ayuda la observación de una elevación del ácido láctico plasmático superior a 5 mg/dl con respecto al basal a los 60 minutos de haber desayunado, o después de la administración de 1,75 g/kg de glucosa por vía oral, y en las formas miopáticas tras un breve ejercicio o mediante el test de ejercicio en bicicleta ergométrica que debe realizarse con precaución y únicamente cuando los niveles de lactato en reposo son normales o muestran una elevación discreta. Una determinación aislada de ácido láctico y pirúvico suele carecer de valor, siendo necesario en la mayoría de las ocasiones llevar a cabo varias determinaciones. Valores normales de ácido láctico no son excluyentes de CM^(6,7,24,25,33,41,111,263-268). El aumento en la relación hidroxiburiato/acetoacetato, indicador del estado redox intramitocondrial, suele indicar una disfunción mitocondrial⁽²⁶³⁻²⁶⁵⁾. En ocasiones, dependiendo de la edad del paciente puesto que requieren la realización de un ejercicio activo, pueden ser de ayuda para la aproximación diagnóstica la espectroscopia muscular mediante el infrarrojo-próximo⁽²⁶⁹⁾ y la resonancia magnética espectroscópica con P³¹⁽¹¹¹⁾.

Para el diagnóstico definitivo es necesario llegar a la biopsia tisular (piel con cultivo de fibroblastos o músculo). De preferencia es el tejido muscular, que es un tejido postmitótico no sometido a una selección clonal negativa, por lo que suele evidenciar de forma más clara los defectos enzimáticos. Sin embargo, la utilización de métodos menos in-

vasivos, como el uso de fibroblastos o plaquetas, puede ser una alternativa en la edad pediátrica por las limitaciones que se produce en muchos de estos pacientes en la obtención de músculo esquelético. Cuando se realiza una biopsia muscular con esta finalidad es necesario obtener varias muestras, de las que al menos una, a ser posible varias, previo paso inmediato por nitrógeno líquido, deben conservarse a -70 o -80°C, con la finalidad de determinar en su homogenado los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial y llevar a cabo los estudios genético moleculares del ADNmt, aunque en ocasiones ciertas mutaciones puntuales (MERRF, MELAS, LHON, NARP y MILS) y deleciones o duplicaciones del ADNmt también pueden expresarse a nivel sanguíneo. Otra de las muestras se usará para el estudio histológico, tratando de evidenciar la presencia de RRF con el tricómico de Gomori modificado o mediante la actividad de SDH y fibras negativas y/o positivas para la tinción COX, junto a otras alteraciones histológicas menos específicas como la presencia de vacuolas con aumento de glucógeno o de lípidos que reflejan el trastorno general y secundario del metabolismo intermediario, o mediante el examen ultraestructural observar alteraciones en el número/morfología de las mitocondrias que por sí solas no suelen ser diagnósticas. La ausencia de las alteraciones histológicas características no excluye una enfermedad mitocondrial^(6,7,24,25,33,41,111,263-268). En la figura 2 se expone de forma resumida la secuencia diagnóstica a seguir.

Un aspecto muy importante es que se trata de niños y adolescentes, seres humanos en crecimiento, desarrollo y maduración. Esta circunstancia en muchas ocasiones condiciona que la expresividad clínica de un proceso de esta índole se encuentre en una fase evolutiva inicial, y será el tiempo y su propia evolución natural los que determinarán su ubicación y diagnóstico definitivo. Con estas palabras se quiere expresar que un determinado niño o adolescente puede presentar datos clínicos y paraclínicos compatibles con una CM, sin embargo los resultados de las exploraciones específicas puede que no sean definitivos, y ello no quiere decir que no se trate de un trastorno en la fosforilación oxidativa; otras veces, aún siendo los resultados compatibles con una CM, inicialmente no se podrá ubicar en una de las entidades específicas conocidas, circunstancia que puede inducir a pensar errónea y precipitadamente en la posibilidad de una nueva forma fenotípica no descrita previamente. Por lo tanto, una norma básica es que en bastantes ocasiones, para poder establecer el diagnóstico específico, es necesario dar tiempo al tiempo biológico^(7,33,41).

ASESORAMIENTO GENÉTICO

La identificación de una mutación puntual, de una duplicación o duplicación/delección del ADNmt (las deleciones simples suelen ser esporádicas), permite estudiar este aspecto en todos los familiares de la rama materna y alertar a las por-

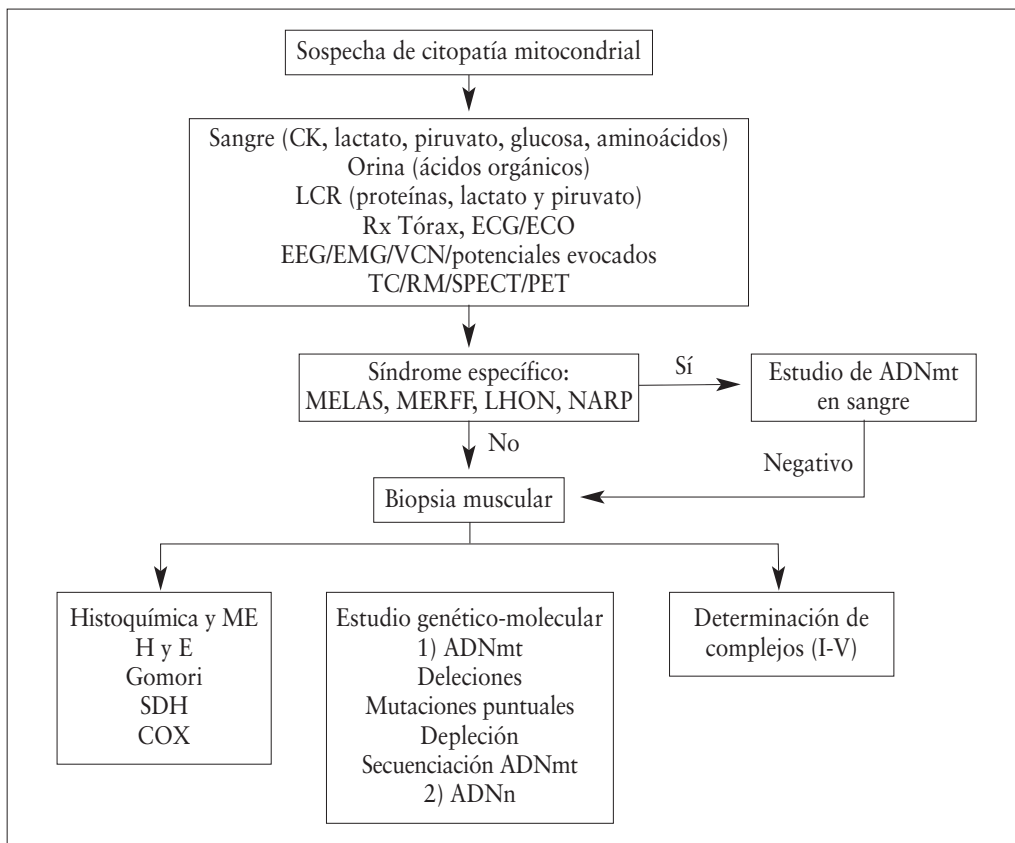


FIGURA 2. Secuencia diagnóstica de las encefalomiopatías mitocondriales.

tadoras de la alteración genética que estén en edad reproductiva acerca de los riesgos de tener un hijo afectado. La abundancia de la mutación o duplicación en sangre materna y en el material fetal “biopsia corial o células amnióticas” no permite predecir de que forma se distribuirá ésta entre los diferentes tejidos del feto, al menos en las mutaciones MERRF y MELAS. Existe una mejor correlación entre el porcentaje del ADNmt mutante en las vellosidades coriales y tejidos fetales para la mutación NARP/MILS, pero es necesario adquirir una mayor experiencia para evaluar su aplicabilidad en el diagnóstico prenatal. Cuando el problema reside en el ADNn (alteraciones en la comunicación intergenómica, alteración en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales, alteración en la importación de proteínas mitocondriales, alteración en el medio lipídico y alteraciones en la motilidad/fusión/fisión) la herencia es, como ya se citó, mendeliana. En estas situaciones si se logra identificar el gen nuclear implicado es posible el diagnóstico prenatal⁽²⁷⁰⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las encefalomiopatías mitocondriales se basa en reducir la demanda de energía de las mitocondrias mal funcionantes, mediante una serie de medidas generales y en manipular bioquímicamente el metabolismo mitocondrial para permitir su funcionamiento en las mejores condiciones^(270,271).

Medidas generales

Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades suelen exacerbarse ante las situaciones que aumentan las demandas energéticas del organismo, ya que en estas situaciones se supera el dintel de producción de energía del aparato mitocondrial, por ello, el paciente evitará, cuando le sea posible, las temperaturas extremas y la fiebre debe ser rápidamente tratada con antitérmicos. Debe evitar el ejercicio extenuante antes de que origine mialgias, calambres o náuseas y vómitos, al igual que el alcohol^(271,272). No deben usarse los fármacos que inhiben la cadena respiratoria (barbitúricos y fenitoína), la síntesis de proteínas mitocondriales (cloranfenicol y tetraciclinas)⁽²⁷³⁾ o el metabolismo de la carnitina (ácido valproico)⁽²⁷⁴⁻²⁸³⁾. El ejercicio aeróbico puede ocasionalmente mejorar la capacidad energética muscular⁽²⁸⁴⁾. Los que presentan mioglobinurias recurrentes inducidas por el ejercicio o por la fiebre, además de obviar los factores precipitantes, deben asegurar, para prevenir la necrosis tubular renal, una abundante ingesta de líquidos durante los episodios de rabdomiólisis⁽²⁷¹⁾. Existen algunas comunicaciones anecdóticas de mejorías mediante el manejo dietético, como la dieta cetogénica en el SL secundario a deficiencia en el complejo de la PDH⁽²⁸⁵⁾ y la asociación de una dieta rica en proteínas con la hormona de crecimiento en el MERRF⁽²⁸⁶⁾. En general es recomendable el fraccionamiento de las tomas y una ade-

cuada ingesta de líquidos⁽²⁷¹⁾. Los pacientes con trastornos del ritmo cardíaco, sobre todo aquellos con SKS, requieren un seguimiento en este sentido, por la potencial necesidad de un marcapasos⁽²⁸⁷⁾. En los que presentan una miocardiopatía terminal de origen mitocondrial la única posibilidad terapéutica es el trasplante cardíaco⁽²⁸⁸⁾. Como medida paliativa, los enfermos con ptosis palpebral grave, generalmente en el contexto de una oftalmoplejía progresiva, pueden beneficiarse de una tarsorrafia de uno o ambos ojos⁽²⁷¹⁾. Cuando existe una encefalopatía epiléptica asociada resulta imprescindible el tratamiento anticonvulsivo apropiado.

Tratamiento específico

Se fundamenta por el momento en los siguientes aspectos (Tabla 4)^(270,289-293). **Coenzima Q₁₀** (ubiquinona): Es un potente antioxidante, que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo c. Por tanto se ha ensayado su administración a altas dosis con resultados dispares. Se acepta que su eficacia es más evidente en las formas miopáticas puras, sobre todo cuando existe deficiencia específica de esta enzima; mientras que en las que cursan con participación del SNC se recomienda asociarla con *idebenona*, molécula semejante a la CoQ₁₀, que atraviesa la barrera hematoencefálica. A pesar de que el efecto beneficioso de la CoQ₁₀ es discutible, debido a su potente efecto antioxidante y a la ausencia de efectos secundarios, es recomendable su prescripción de forma rutinaria en este tipo de trastornos⁽⁵⁾. En la deficiencia del complejo I, los esfuerzos terapéuticos se limitan a la administración de altas dosis de *riboflavina* y de *succinato sódico*. La riboflavina es un precursor del FMN, grupo prostético del complejo I y teóricamente puentea el defecto del citado complejo. El succinato sódico también ayuda a obviar el defecto del complejo I. En las deficiencias del complejo III, el tratamiento con *vitamina K₃* y *C* mejora la fosforilación oxidativa, estas vitaminas actúan como mediadores en el transporte de electrones puenteando el bloqueo de la cadena respiratoria, ya que la vitamina C cede electrones al complejo IV y la vitamina K₃ acepta electrones de la coenzima Q₁₀. En el SKS es recomendable un aporte extra de *ácido fólico*⁽⁵⁾. En las demás alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial se han comunicado observaciones aisladas de mejoría clínica y bioquímica mediante la administración de *tiamina*, *niacinamida* y *riboflavina*, debido a que actúan como cofactores en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En la deficiencia del complejo IV puede en ocasiones resultar eficaz el *ácido lipoico*, ya que aumenta la síntesis de ATP celular al facilitar la utilización y oxidación de la glucosa. Los *corticosteroides* e *inhibidores de la monoaminooxidasa* pueden ser eficaces, debido a que inhiben la peroxidación y a que protegen las membranas. Si se asocia defi-

TABLA 4. Tratamiento de las encefalomiopatías mitocondriales

Defecto	Tratamiento
Coenzima Q ₁₀	Coenzima Q ₁₀ (150-300 mg/día) Idebenona (30-120 mg/día)
Complejo I	Riboflavina (200 mg/día) Succinato sódico (2-4 g/día)
Complejo III	Vitamina K ₃ (60 mg/día) Vitamina C (2 g/día)
Otros complejos	Coenzima Q ₁₀ (150-300 mg/día) Idebenona (30-120 mg/día) Tiamina (100 mg/día) Niacinamida (200 mg/día) Riboflavina (200 mg/día) Acido lipoico (600 mg/día) Dexametasona Inhibidores de la MAO L-carnitina (50-200 mg/día) Dicloroacetato sódico (25-50 g/kg/día) Creatina (2-5 g/día) Citocromo C (6,25 mg/día, I.V.) L-triptófano (300-900 mg/día) Inhibidor de xantina oxidasa (20 mg/kg/día)

Modificado de Castro-Gago M, Eiris-Puñal J⁽²⁷⁰⁾.

ciencia o insuficiencia de carnitina plasmática (carnitina esterificada/carnitina libre > 0,25) la administración de *carnitina* (L-carnitina) mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y ocasionalmente la encefalopatía. El *L-triptófano* puede ocasionalmente ejercer mejoría del mioclonus y de la ventilación en algunos pacientes con MERRF. Se ha comunicado la posible eficacia del *dicloroacetato sódico*, que inhibe la síntesis hepática de la glucosa y estimula su utilización por los tejidos periféricos, favoreciendo el descenso de los niveles de ácido láctico en sangre y en el LCR por su efecto directo sobre el complejo de la PDH, y mejora el metabolismo oxidativo cerebral; se recomienda asociarlo con tiamina, puesto que su administración durante un intervalo prolongado suele inducir deficiencia de esta vitamina^(294,295). Han sido ensayados en algunos casos aislados la *creatina* y la asociación por vía parenteral de *citocromo c con flavina mononucleotico y fosfato de tiamina* (Cardiocrine[®]), con resultados esperanzadores⁽²⁹⁶⁾. También está descrito el beneficio clínico, bioquímico y metabólico energético del tratamiento por vía oral con el inhibidor de la xantina oxidasa asociado a los productos previamente citados⁽²⁹⁷⁾. Por último, es posible que en un futuro no lejano mediante diferentes estrategias terapéuticas que se encuentran en fase experimental, incluida la terapia génica, se consiga mejorar su pronóstico a largo plazo o incluso lograr su prevención^(293,298).

BIBLIOGRAFÍA

1. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. *Ann Rev Cell Biol* 1988; 4: 289-333.
2. Enríquez JA, Martínez-Azorín F, Garesse R, López-Pérez MJ, Pérez-Martos A, Bornstein B, et al. Sistema genético mitocondrial humano. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S21-26.
3. De Vivo DC. The expanding clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Brain Dev* 1993; 15: 1-22.
4. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50: 1197-208.
5. DiMauro S. Mitochondrial encephalomyopathies: What next?. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 489-503.
6. DiMauro S, Hirano M, Bonilla E, De Vivo DC. The mitochondrial disorders. En: Berg BO, ed. *Principles of child neurology*. New York: MacGraw-Hill; 1996. p. 1201-32.
7. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Campos Y, Arenas J, Eirís-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 2000; 31: 263-82.
8. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Campos-González Y, Arenas-Barbero J, Pintos-Martínez E, Eirís-Puñal J. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 204-11.
9. Campos Y, Arenas J. Genética molecular de las citopatías mitocondriales. *An Esp Pediatr* 1996; Supl 83: 293-6.
10. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Ann Rev Biochem* 1992; 61: 1175-212.
11. Wallace DC, Lott MT. Maternally inherited diseases. En: DiMauro S, Wallace DC, eds. *Mitochondrial DNA in human pathology*. New York: Raven Press; 1993. p. 63-83.
12. Martín MA, Campos Y, de Bustos F, del Hoyo P, Rubio JC, Arenas J. Genética molecular de las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S27-35.
13. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell* 1990; 61: 931-7.
14. Moraes CT, Ricci E, Arnaudo E, Bonilla E, DiMauro S, Schon EA. Quantitative defects of mitochondrial DNA. En: DiMauro S, Wallace DC, eds. *Mitochondrial DNA in human pathology*. New York: Raven Press; 1993. p. 97-108.
15. Tatuch Y, Christodolou J, Feigenbaum A, Clark J, Wherret J, Smith C, et al. Heteroplasmic mtDNA mutation (T to G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 852-8.
16. McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, Brockington M, Harding A, Morgan-Hughes JA. Pearson syndrome and mitochondrial encephalopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 39-42.
17. Shanske S, DiMauro S. Mitochondrial myopathies: Biochemical aspects. *Curr Top Bioenerg* 1994; 17: 21-58.
18. Rubio JC, Martín MA, del Hoyo P, de Bustos F, Campos Y, Arenas J. Déficits de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S15-20.
19. Friedrich T, Steinmüller A, Weiss H. The proton pumping respiratory complex I of bacteria and mitochondria and its homologue in chloroplasts. *FEBS Lett* 1995; 367: 107-11.
20. Walker JE. Determination of the structures of respiratory chain enzyme complexes from mammalian mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 221-7.
21. Ackrell BAC, Johnson MK, Ginsalus RP, Cecchini G. Structure and function of succinate dehydrogenase and fumarate reductase. En: Muller F, ed. *Biochemistry of Flavoenzymes*. Boca Ratón, FL: CRC Press; 1992: 229-97.
22. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Brijin MHL, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organisation of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-65.
23. Sheratt HSA. Mitochondria: Structure and function. *Rev Neurol (París)* 1991; 147: 417-30.
24. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. En: Rosenberg R, Prusiner S, DiMauro S, Barchi RL, eds. *The molecular and genetic basis of neurological diseases*. 2ª ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 201-35.
25. Chamoles N. Citopatías mitocondriales. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E, eds. *Neurología Pediátrica*. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 368-82.
26. DiMauro S, Andreu AL, Bonilla E. Encefalomiopatías mitocondriales; ¿Hacia donde vamos?. *Rev Neurol* 1999; 28: 164-8.
27. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 276-86.
28. Moraes C, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda A, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293-9.
29. Schon EA, Bonilla E, DiMauro S. Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis. *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29: 131-49.
30. Zupanc ML, Moraes CT, Shanske S, Langman CB, Ciafaloni E, DiMauro S. Deletion of mitochondrial DNA in patients with combined features of Kearns-Sayre and MELAS syndrome. *Ann Neurol* 1991; 29: 680-3.
31. Goto Y, Itami N, Kajii N, Tochimaru H, Endo M, Horai S. Renal tubular involvement mimicking Bartter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 904-10.
32. Eviatar L, Shanske S, Gauthier B, Abrams C, Maytal J, Slavin M, et al. Kearns-Sayre syndrome presenting as a renal tubular acidosis. *Neurology* 1990; 40: 1761-3.
33. Castro-Gago M, Novo Rodríguez MI, Eirís Puñal J. Aspectos actuales de las encefalomiopatías mitocondriales durante la niñez y adolescencia. *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 465-84.
34. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Kocoshis SA, Naiman JW, Windmuller J, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrows precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95: 976-84.
35. Rötig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledest F, Romero N, et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome: A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990; 86: 1601-8.
36. Blaw ME, Mize CE. Juvenile Pearson syndrome. *J Child Neurol* 1990; 5: 187-90.
37. Santorelli FM, Barmada MA, Pons R, Zhang LI, DiMauro S. Leigh-type neuropathology in Pearson syndrome associated with impaired ATP production and novel mtDNA deletion. *Neurology* 1996; 47: 1320-3.
38. Campos Y, García-Silva T, Barrionuevo CR, Cabello A, Muley R, Arenas J. Mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) and Fanconi's syndrome. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 69-72.
39. Rötig A, Goutières F, Niaudet P, Rustin P, Chretien D, Guest G, et al. Deletion of mitochondrial DNA in patient with chronic tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr* 1995; 126: 597-601.
40. Cormier-Daire V, Bonnefont JP, Rustin P, Maurage C, Ogier H, Schmitz J, et al. Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy. *J Pediatr* 1994; 124: 63-70.
41. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M^ªI, Eirís-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales de comienzo en la infancia y adolescencia. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S61-71.
42. Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood*. 2ª ed. Oxford: Mac Keith Press; 1998.
43. Silvestri G, Ciafaloni S, Santorelli F, Shanske S, Servidei S, Graf WD, et al. Clinical features associated with the A>G transition at nucle-

- otide 8344 of mtDNA ('MERRF mutation'). *Neurology* 1993; 43: 1200-6.
44. Silvestri G, Moraes CT, Shanske S, Oh SJ, DiMauro S. A new mtDNA mutation in the tRNALys gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1213-7.
 45. Zeviani M, Muntoni F, Savarese N, Serra G, Tirante V, Carrara F, et al. A MERRF/MELAS overlap syndrome a new point mutation in the mitochondrial DNA tRNALys gene. *Eur J Hum Genet* 1993; 1: 80-7.
 46. Arenas J, Campos Y, Bornstein B, Ribacoba R, Martín MA, Rubio JC, et al. A double mutation (A8296G and G8363A) in the mitochondrial DNA tRNALys gene associated with myoclonus epilepsy with ragged-red fibers. *Neurology* 1999; 52: 377-82.
 47. Howell N, Kubacka I, Smith R, Frerman F, Parks JK, Parker WDJr. Association of the mitochondrial 8344 MERRF mutation with maternally inherited spinocerebellar degeneration and Leigh disease. *Neurology* 1996; 46: 219-22.
 48. Campos Y, Huertas R, Esteban J, Arenas J. Mutación puntual A G 8344 del ADN mitocondrial en una familia con epilepsia mioclónica y fibras rojo-rasgadas (MERRF). *Rev Diagn Biol* 1993; 42: 180-3.
 49. Serra G, Piccinu R, Tondi M, Muntoni F, Zeviani M, Mastropalo C. Clinical and EEG findings in eleven patients affected by mitochondrial encephalomyopathy with MERRF-MELAS overlap. *Brain Dev* 1996; 18: 185-91.
 50. Tiranti V, Carrara F, Confalonieri P, Mora M, Maffei RM, Laman tea E, et al. A novel mutation (8342G /E A) in the mitochondrial tRNALys gene associated with progressive external ophthalmoplegia and myoclonus. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 66-71.
 51. Santorelli FM, Mak SC, El-Schahawi M, Casali C, Shanske S, Baram TZ, et al. Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNALys gene (G8363A). *Am J Hum Genet* 1996; 58: 933-9.
 52. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, Silvestri G, Hirano M, et al. MELAS: Clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992; 31: 191-8.
 53. Inui K, Fukushima H, Tsukamoto H, Taniike M, Midorikawa M, Tanaka J, et al. Mitochondrial encephalomyopathies with the mutation of the mitochondrial tRNALeu(UUR) gene. *J Pediatr* 1992; 120: 62-6.
 54. Terauchi A, Tamagawa K, Morimatsu Y, Kobayashi M, Sano T, Yoda S. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with a point mutation of mitochondrial DNA. *Brain Dev* 1996; 18: 224-9.
 55. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-3.
 56. Kobayashi Y, Momoi MY, Tominaga K, Momoi T, Nihei K, Yanagisana M, et al. A point mutation in the mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 816-22.
 57. Moraes CT, Ricci E, Bonilla E, DiMauro S, Schon EA. The mitochondrial tRNALeu(UUR) mutation in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): genetic, biochemical, and morphological correlation in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 934-49.
 58. Goto YI, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Acta* 1991; 1097: 238-40.
 59. Morten KJ, Cooper JM, Brown GK, Lake BD, Pike D, Poulton J. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Mol Genet* 1993; 2(12): 2081-7.
 60. Manfredi G, Schon EA, Moraes CT, Bonilla E, Berry GT, Sladky JT, et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 391-8.
 61. Sakuta R, Goto Y, Horai S, Nonaka I. Mitochondrial DNA mutations at nucleotide position 3243 and 3271 in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A comparative study. *J Neurol Sci* 1993; 115: 158-60.
 62. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G, Shanske S, Sciacco M, Hirano M, et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromusc Disord* 1993; 3: 43-50.
 63. Campos Y, Bautista J, Gutiérrez-Rivas E, Llabrés J, Lorenzo G, Arenas J. Variable clinical expresión associated with mutation 3243 nt of mitochondrial DNA. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 634-5.
 64. Moraes CT, Ciacci F, Bonilla E, Jansen C, Hirano M, Rao N, et al. Two novel pathogenic mtDNA mutations affecting organelle number and protein synthesis: Is the tRNALeu(UUR) gene an etiologic hot spot?. *J Clin Invest* 1993; 92: 2906-15.
 65. Ogle RF, Christodoulou J, Fagan E, Blok RB, Kirby DM, Seller KL, et al. Mitochondrial myopathy with tRNALeu(UUR) mutation and complex I deficiency responsive to riboflavin. *J Pediatr* 1997; 130: 138-45.
 66. Kawarai T, Kawakami H, Kozuka K, Izumi Y, Matsuyama Z, Watanabe C, et al. A new mitochondrial DNA mutation associated with mitochondrial myopathy: tRNALeu(UUR) 3254 C-to-G. *Neurology* 1997; 49: 598-600.
 67. Verma A, Moraes CT, Shebert R, Bradley WG. A MERRF/PEO overlap syndrome associated with the mitochondrial DNA 3243 mutation. *Neurology* 1996; 46: 1334-6.
 68. Sue CM, Bruno C, Andreu AL, Cargan A, Mendell JR, Tsao C-Y, et al. Infantile encephalopathy associated with the MELAS A3243G mutation. *J Pediatr* 1999; 134: 696-700.
 69. Sehi A, Nishino I, Goto Y, Maegaki Y, Koeda T. Mitochondrial encephalomyopathy with 15915 mutation: Clinical report. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 161-4.
 70. Hadjigeorgiou GM, Kim SH, Fischbeck KH, Andreu AL, Berry GT, Bingham P, et al. A new mitochondrial DNA mutation (A3288G) in the tRNALeu(UUR) gene associated with familial myopathy. *J Neurol Sci* 1999; 164: 153-7.
 71. Silvestri G, Santorelli FM, Shanske S, Whitley CB, Schimmenti LA, Smith SA, et al. A new mtDNA mutation in the tRNALeu(UUR) gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mut* 1994; 3: 37-43.
 72. Bruno C, Kirby MK, Koga Y, Garavaglia B, Duran G, Santorelli FM, et al. The mitochondrial DNA C3303T mutation can cause cardiomyopathy and/or skeletal myopathy. *J Pediatr* 1999; 135: 197-202.
 73. Campos Y, García A, Eirís J, Fuster M, Rubio JC, Martín MA, et al. Mitochondrial myopathy, cardiomyopathy and psychiatric illness in a Spanish family harbouring the mtDNA 3303 C>T mutation. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 685-7.
 74. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol* 1993; 50: 540-8.
 75. Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6206-10.
 76. Larsson NG, Anderson O, Holme E, Olofors A, Wahlstrom J. Leber's hereditary optic neuropathy and complex I deficiency in muscle. *Ann Neurol* 1991; 30: 701-8.
 77. Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative phosphorylation diseases. En: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1535-611.
 78. Carelli V, Ghelli A, Ratta M, Bacchilega E, Sangiorgio S, Mancini R, et al. Leber's hereditary optic neuropathy: Biochemical effect of 11778/ND4 and 3460/ND1 mutations and correlation with the mitochondrial genotype. *Neurology* 1997; 48: 1623-32.

79. De Vries DD, Went IN, Bruyjn GW, Scholte HR, Hofstra RM, Bolhuis PA, et al. Genetic and biochemical impairment of mitochondrial complex I activity in a family with Leber hereditary optic neuropathy and hereditary spastic dystonia. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 703-11.
80. Holt IJ, Harding AE, Petty RK, Morgan Hughes JA. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasm. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428-33.
81. Uziel G, Moroni I, Lamantes E, Fratta GM, Ciceri E, Carrara F, et al. Mitochondrial disease associated with the T8993G mutation on the mitochondrial ATPase 6 gene: A clinical, biochemical and molecular study in six families. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63: 16-22.
82. Santorelli FM, Shanske S, Macaya A, De Vivo DC, DiMauro S. The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh syndrome. *Ann Neurol* 1993; 34: 827-34.
83. Mak S-C, Chi C-S, Liu C-Y, Pang C-Y, Wei Y-H. Leigh syndrome associated with mitochondrial DNA 8993 T >G mutation and ragged-red fibers. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 72-5.
84. Ferlin T, Landrieu P, Rambaud C, Fernández H, Dumoulin R, Rustin P, et al. Segregation of the G8993 mutant mitochondrial DNA through generations and embryonic tissues in a family at risk of Leigh syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 447-9.
85. Santorelli FM, Mak S-C, Vázquez-Memije ME, Shanke S, Kranz-Eble P, Jain KD, et al. Clinical heterogeneity associated with the mitochondrial DNA T8993C point mutation. *Pediatr Res* 1996; 39: 914-7.
86. De Vries DD, van Engelen BGM, Gabreels FJM, Ruitenbeek W, van Dost BA. A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 1993; 34: 410-2.
87. Santorelli FM, Shanske S, Jain KD, Tick D, DiMauro S. A T°C mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA in a child with Leigh syndrome. *Neurology* 1994; 44: 972-4.
88. Thyagarajan D, Shanske S, Vázquez-Memije M, de Vivo D, DiMauro S. A novel mitochondrial ATPase mutation in familial bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol* 1995; 38: 468-72.
89. De Meirleir L, Seneca S, Lissens W, Schoentjes E, Desprechins B. Bilateral striatal necrosis with a novel point mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 242-6.
90. Campos Y, Martín MA, Rubio JC, Solana LG, García-Benayas C, Terradas JL, et al. Leigh syndrome associated with the T9176C mutation in the ATPase 6 gene of mitochondrial DNA. *Neurology* 1997; 49: 395-7.
91. Santorelli FM, Schiessel JS, Slonin AE, DiMauro S. Novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA glycine gene associated with sudden unexpected death. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 145-9.
92. Manfredi G, Schon EA, Bonilla E, Moraes CT, Shanske S, DiMauro S. Identification of a mutation in the mitochondrial tRNA_{Cys} gene associated with mitochondrial encephalopathy. *Hum Mut* 1996; 7: 158-63.
93. Santorelli FM, Siciliano G, Casali C, Basirico MG, Carozzo R, Calvosa F, et al. Mitochondrial tRNA_{Cys} gene mutation (A5814G): A second family with mitochondrial encephalopathy. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 156-9.
94. Verma A, Piccoli DA, Bonilla E, Berry GT, DiMauro S, Moraes CT. A novel mitochondrial G8313A mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephaloneuropathy. *Pediatr Res* 1997; 42: 448-54.
95. Santorelli FM, Tanji K, Sano M, Shanske S, El-Shahawi M, Kranz-Eble P, et al. Maternally inherited encephalopathy associated with a single-base insertion in the mitochondrial tRNA_{Trp} gene. *Ann Neurol* 1997; 42: 256-60.
96. Jaksch M, Klopstock T, Kurlemann G, Dörner M, Hofmann S, Kleinle S, et al. Progressive myoclonus epilepsy and mitochondrial myopathy associated with mutations in the tRNA_{Ser}(UCN) gene. *Ann Neurol* 1998; 44: 635-40.
97. Schuelke M, Bakker M, Stoltenburg G, Sperner J, von Moers A. Epilepsia partialis continua associated with a homoplasmic mitochondrial tRNA_{Ser}(UCN) mutation. *Ann Neurol* 1998; 44: 700-4.
98. Sue CM, Tanji K, Hadjigeorgiou G, Andreu AL, Nishino I, Krishna S, et al. Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA_{Ser}(UCN) gene. *Neurology* 1999; 52: 1905-8.
99. Campos Y, Martín MA, Rubio JC, Cabello A, Gutiérrez del Olmo MC, Arenas J. Bilateral striatal necrosis and MELAS associated with a new T3308C mutation in the mitochondrial ND1 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 323-5.
100. Shtilbans A, El-Schahavi M, Malkin E, Shanske S, Musumeci O, DiMauro S. A novel mutation in the mitochondrial DNA transfer Ribonucleic Acid_{Asp} gene in a child with myoclonic epilepsy and psychomotor regression. *J Child Neurol* 1999; 14: 610-3.
101. Andreu AL, Tanji K, Bruno C, Hadjigeorgiou GM, Sue CM, Jay C, et al. Exercise intolerance due to a nonsense mutation in the mtDNA ND4 gene. *Ann Neurol* 1999; 45: 820-3.
102. Bruno C, Martinuzzi A, Tang Y, Andreu AL, Pallotti F, Bonilla E, et al. A stop-codon mutation in the human mtDNA cytochrome c oxidase I gene disrupts the functional structure of complex IV. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 611-20.
103. Moreadith RW, Batshaw ML, Ohnishi T, Kerr D, Knox B, Jackson D, et al. Deficiency of iron-sulfur clusters of mitochondrial reduced nicotinamide-adenine-dinucleotide-ubiquinone oxidoreductase (complex I) in an infant with congenital lactic acidosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 685-97.
104. Robinson BH, Ward J, Goodyer P, Beaudet A. Respiratory chain defects in the mitochondria cultured skin fibroblasts from three patients with lactic acidemia. *J Clin Invest* 1986; 77: 1422-7.
105. Morgan-Hughes JA, Schapira AHV, Cooper JM, Clark JB. Molecular defects on NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I) in mitochondrial diseases. *J Bioenerg Biomembr* 1986; 20: 365-82.
106. Arts WFM, Scholte HR, Bogaard JM, Kerrebijn KF, Luyt-Houwen IEM. NADH-CoQ reductase deficient myopathy: Successful treatment with riboflavin. *Lancet* 1983; 2: 581-82.
107. Watmough NJ, Birch-Machin MA, Bindoff LA, Aynsely-Green A, Simpson K, Ragan CI, et al. Tissue-specific defect of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160: 623-7.
108. Ber L, Bresolin N, Moggio M, Medla G, Prella A, Schapira AH. A case of mitochondrial myopathy, lactic acidosis and complex I deficiency. *J Neurol* 1990; 237: 399-404.
109. Tsao C, Wright FS, Boesel CP, Luquette M. Partial NADH dehydrogenase defect presenting as spastic cerebral palsy. *Brain Dev* 1994; 16: 393-5.
110. Fujii T, Ito M, Okuno T, Mutoh K, Nihiskmori R, Mikawa H. Complex I (reduced nicotinamide-adenine dinucleotide-coenzyme Q reductase) deficiency in two patients with probable Leigh syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 84-7.
111. DiMauro S, Bonilla E, De Vivo DC. Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy?. *J Child Neurol* 1999; 14 (Suppl 1): S23-35.
112. Morris AAM, Leonard JV, Brown GK, Bidouki SK, Bindoff LA, Woodward CE, et al. Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 25-30.
113. Antozzi C, Franceschetti S, Filippini G, Barbiroli N, Savdiardo M, Fiachino F, et al. Epilepsia partialis continua associated with NADH-coenzyme Q reductase deficiency. *J Neurol Sci* 1995; 129: 152-61.
114. Eiris J, Rodríguez E, Pintos E, Campos Y, Castro-Gago M. Congenital ocular motor apraxia associated with myopathy, external hydrocephalus and NADH dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 1998; 20: 175-8.
115. Laubscher BL, Janzer RC, Krähenbuhl S, Hirt L, Deonna T. Ragged-red fibers and complex I deficiency in a neonate with arthrogryposis congenita. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 249-51.

116. Vielhaber S, Feistner H, Schneider W, Weis J, Kunz WS. Mitochondrial complex I deficiency in a female with multiplex arthrogryposis congenita. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 56-6.
117. Dionisi-Vici C, Ritenbeek W, Fariello G, Bentlage H, Wanders JA, Schägger H, et al. New familial mitochondrial encephalopathy with macrocephaly, cardiomyopathy and complex I deficiency. *Ann Neurol* 1997; 42: 661-5.
118. Loeffen JLCM, Smeitink JAM, Trijbels JME, Janssen AJM, Triepels RH, Sengers RCA, et al. Isolated complex I deficiency in children: clinical, biochemical and genetic aspects. *Hum Mutat* 2000; 15: 123-34.
119. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos-Martínez E, Novo-Rodríguez MI, Blanco-Barca MO, Campos Y, et al. Lipomatosis simétrica múltiple asociada a polineuropatía, atrofia de cerebelo y citopatía mitocondrial. *Rev Neurol* 2003; 36: 1026-9.
120. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J, Campos-González Y, Arenas-Barbero J. Respiratory chain complex I deficiency in an infant with Ohtahara syndrome. *Brain Dev* 2008 (En prensa).
121. Loeffen J, Smeitink J, Triepels R, Smeets R, Schuelke M, Sengers R, et al. The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1598-608.
122. Van den Heuvel L, Ruitenbeek W, Smeets R, Gelman-Kohan Z, Elpeleg O, Loeffen J, et al. Demonstration of a new pathogenic mutation in human complex I deficiency: A 5-bp duplication in the nuclear gene encoding the 18-kD (AQDQ) subunit. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 262-8.
123. Triepels RH, van den Heuvel LP, Loeffen JLC, Buskens CAF, Smeets RJP, Rubio Gozalbo ME, et al. Leigh syndrome associated with a mutation in the NDUFS7 (PSST) nuclear encoded subunit of complex I. *Ann Neurol* 1999; 45: 787-90.
124. Schuelke M, Smeitink J, Mariman E, Loeffen J, Plecko B, Trijbels F, et al. Mutant NDUFV1 subunit of mitochondrial complex I causes leukodystrophy and myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 1999; 21: 260-1.
125. Kirby DM, Salemi R, Suriana C, Ohtake A, Parry L, Bell KM, et al. NDUFS6 mutations are a novel cause of lethal neonatal mitochondrial complex I deficiency. *J Clin Invest* 2004; 114: 837-45.
126. Berger I, Hershkovitz E, Shaag A, Edvardson S, Saada A, Elpeleg O. Mitochondrial complex I deficiency caused by a deleterious NDUFA11 mutation. *Ann Neurol* 2008; 63: 405-8.
127. Saada A, Edvardson S, Rapoport M, Shaag A, Amry K, Miller C, et al. C60RF66 is an assembly factor of mitochondrial complex I. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 32-8.
128. Ogilvie I, Kemmaway NG, Shoubridge EA. A molecular chaperone for mitochondrial complex I assembly is mutated in a progressive encephalopathy. *J Clin Invest* 2005; 115: 2784-92.
129. Barghuti F, Elian K, Gomori JM, Shaag A, Edvardson S, Saada A, et al. The unique neuroradiology of complex I deficiency due to NDUFA12L defect. *Mol Genet Metab* 2008 Jan 2 (Epub ahead of print).
130. Dunning CJ, McKenzie M, Sugiana C, Lazarou M, Silke J, Connelly A, et al. Human CIA30 is involved in the early assembly of mitochondrial complex I and mutations in its gene cause disease. *EMBO J* 2007; 26: 3227-37.
131. Sengers RCA, Fischer JC, Trijbels JMF, Ruitenbeek W, Stadhouders AM, Terlaak HJ, et al. A mitochondrial myopathy with a defective respiratory chain and carnitine deficiency. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 332-7.
132. Behbehani AW, Goebel H, Osse G, Gabriel M, Langenbeck U, Berden J, et al. Mitochondrial myopathy with lactic acidosis and deficient activity of muscle succinate cytochrome c oxidoreductase. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 67-71.
133. Riggs JE, Schochet SS Jr, Fakadej AV, Papadimitriou A, DiMauro S, Crosby TW, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate-cytochrome c reductase activity. *Neurology* 1984; 34: 48-53.
134. Sperl W, Ritenbeek W, Trijbels JMF. Mitochondrial myopathy with lactic acidemia, Fanconi-De Toni-Debré syndrome and a disturbed succinate: Cytochrome c oxidoreductase activity. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 418-21.
135. Arpa J, Campos Y, Gutiérrez-Molina M, Cruz-Martínez A, Arenas J, Caminero A, et al. Benign mitochondrial myopathy with decreased succinate cytochrome c reductase activity. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 281-4.
136. Haller RG, Henriksson KG, Jorfeldt L, Hultman E, Wibom R, Sahlin K, et al. Deficiency of skeletal muscle succinate dehydrogenase and aconitase. *J Clin Invest* 1994; 88: 1197-206.
137. Bourgeois M, Goutières F, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Aicardi J. Deficiency in complex II of the respiratory chain presenting as a leukodystrophy in two sisters with Leigh syndrome. *Brain Dev* 1992; 14: 404-8.
138. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995; 11: 144-9.
139. Birch-Machin MA, Taylor RW, Cochran B, Ackrell BA, Turnbull DM. Late-onset optic atrophy, ataxia, and myopathy associated with a mutation of a complex II gene. *Ann Neurol* 2000; 48: 330-5.
140. Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2379-82.
141. Sobreira C, Hirano M, Shanske S, Keller RK, Hallen RG, Davidson E, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 1997; 48: 1238-43.
142. Musumeci O, Naini A, Slonin AE, Skavin N, Hadjigeorgiou GL, Krawiecki N, et al. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2001; 56: 849-55.
143. Lamperti C, Naini A, Hirano M, De Vivo DC, Bertini E, Servidei S, et al. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1206-8.
144. Gironi M, Lamperti C, Naini R, Moggio M, Comi G, Guerrini FR, et al. Late-onset cerebellar ataxia with hypogonadism and muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2004; 62: 818-20.
145. Van Maldergem L, Trijbels F, DiMauro S, Sindelar PJ, Musumeci O, Janssen A, et al. Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters. *Ann Neurol* 2002; 52: 750-4.
146. Rötig A, Appelkvist EL, Geromel V, Chretien D, Kadhom N, Edery P, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet* 2000; 356: 391-5.
147. Rahman S, Hargreaves I, Clayton P, Heales S. Neonatal presentation of coenzyme Q10 deficiency. *J Pediatr* 2001; 139: 456-8.
148. Boitiers E, Degoul F, Desguerre I, Charpentier C, François D, Ponsot G, et al. A case of mitochondrial encephalomyopathy associated with a muscle coenzyme Q10 deficiency. *J Neurol Sci* 1998; 156: 41-6.
149. Auré K, Benoit JF, Ogier de Baulny H, Romero NB, Rigal O, Lombès A. Progression despite replacement of a myopathic form of coenzyme Q10 defect. *Neurology* 2004; 63: 727-9.
150. Quinzi C, Naini A, Salviati L, Trevisson E, Navas P, DiMauro S, et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 345-9.
151. López LC, Schuelke M, Quinzi CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini S, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1125-9.
152. Mollet J, Giurgea I, Schlemmer D, Dallner G, Chretien D, Delahodde A, et al. Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (COQ2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders. *J Clin Invest* 2007; 117: 765-72.

153. Lagier-Tourenne C, Tazir M, López LC, Quinzi CM, Assoum M, Drouot N, et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 661-72.
154. Birch-Machin MA, Shepherd IM, Watmough NJ, Sherratt HSA, Bartlen K, Darley-Usmar VM, et al. Fatal lactic acidosis in infancy with defect of complex III of the respiratory chain. *Pediatr Res* 1989; 25: 553-9.
155. Kennaway NG. Defects in the cytochrome bc1 complex in mitochondrial diseases. *J Bioenerg Biomenbr* 1988; 20: 325-52.
156. Kennaway NG, Buist NR, Darley Usmar VM, Papadimitriou A, DiMauro S, Kelley RI, et al. Lactic acidosis and mitochondrial myopathy associated with deficiency of several components of complex III of the respiratory chain. *Pediatr Res* 1984; 18: 991-9.
157. Reichman H, Rohkamm R, Zeviani M, Servidei S, Ricker K, DiMauro S. Mitochondrial myopathy due to complex III deficiency with normal reducible cytochrome b concentration. *Arch Neurol* 1986; 43: 957-61.
158. Andreu LA, Hanna MG, Reichmann H, Bruno C, Penn AS, Tanji K, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999; 341: 1037-44.
159. Papadimitriou A, Neustein HB, DiMauro S, Stanton R, Bresolini N. Histiocytoid cardiomyopathy of infancy: Deficiency of reducible cytochrome b in heart mitochondria. *Pediatr Res* 1984; 18: 1023-8.
160. Wendel U, Ruitenbeek W, Bentagle HACM, Senger RCA, Trijbels JMF. Neonatal De Toni-Debré-Fanconi syndrome due to a defect in complex III of the respiratory chain. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 915-8.
161. Nigro MA, Martens ME, Awerbuch GI, Peterson PL, Lee C-P. Partial cytochrome b deficiency and generalized dystonia. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 407-10.
162. Castro-Gago M, Pavón Belinchón P, Fernández Seara M^J, Rodrigo Sáez E, Beiras Iglesias A, Pérez Sánchez A. Síndrome de West asociado a un déficit del complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 355-8.
163. Sewell AC, Sperl W, Herwig J, Böbels HJ. Cirrosis in a child with deficiency of mitochondrial respiratory-chain succinate-cytochrome c-oxidoreductase. *J Pediatr* 1997; 131: 166-8.
164. Visapää I, Fellman V, Vesa J, Dasvarma A, Hutton JL, Kumar V, et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 863-76.
165. Fellman V. The GRACILE syndrome, a neonatal lethal metabolic disorder with iron overload. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 444-50.
166. De Vivo DC, DiMauro S. Mitochondrial diseases. In Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. *Pediatric Neurology*. 4 ed. Vol 1. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 715-33.
167. Zafeiriou DI, Koletzko B, Mueller-Felber W, Paetzke I, Kueffer G, Jensen M. Deficiency in complex IV (cytochrome c oxidase) of the respiratory chain, presenting as a leukodystrophy in two siblings with Leigh syndrome. *Brain Dev* 1995; 17: 117-21.
168. Elida M, Musumeci A, Ferri R, Colamaria V, Azan G, Greco D, et al. Leigh syndrome and partial deficit of cytochrome c oxidase associated with epilepsy partialis continua. *Brain Dev* 1996; 18: 207-11.
169. DiMauro S, Hirano M, Bonilla E, Moraes CT, Schon EA. Cytochrome oxidase deficiency: progress and problems. En: Schapira AHV, DiMauro S, eds. *Mitochondrial disorders in Neurology*. Oxford: Butterworth Heinemann; 1994. p. 91-115.
170. Adams PL, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular analysis of cytochrome c oxidase deficiency in Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 268-70.
171. Zhu Z, Yao J, Johns T, Fu K, De Bie I, Macmillan C, et al. SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nat Genet* 1998; 20: 337-43.
172. Tiranti V, Hoertnagel K, Carrozzo R, Galimberti C, Munaro M, Granatiero M, et al. Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1609-21.
173. DiMauro S, Nicholson JF, Hays AP, Easthewoddd AB, Papadimitriou A, Koeningsberger R, et al. Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 1983; 14: 226-34.
174. Wada H, Woo M, Nishio H, Nagaki S, Yanagawa H, Imamura A, et al. Vascular involvement in benign infantile mitochondrial myopathy caused by reversible cytochrome c oxidase deficiency. *Brain Dev* 1996; 18: 263-8.
175. Tritschler FJ, Bonilla E, Lombes A, Andreetta F, Servidei S, Schneider B, et al. Differential diagnosis of fatal and benign cytochrome c oxidase-deficient myopathies of infancy. An immunohistochemical approach. *Neurology* 1991; 41: 300-5.
176. Prick MJJ, Cabreels FJ, Trijbels JMF, Janssen AJM, le Coulter R, Vom Dam K, et al. Progressive polidistrophy (Alpers disease) with a defect in cytochrome aa3 in muscle: A report of two unrelated patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1983; 85: 573-6.
177. Castro-Gago M, González-Conde V, Fernández-Seara M^J, Rodrigo Sáez E, Fernández-Cebrián S, Alonso Martín A, et al. Encefalomiopatía mitocondrial precoz por deficiencia aislada del complejo IV compatible con el síndrome de Alpers-Huttenlocher. A propósito de dos observaciones. *Rev Neurol* 1999; 29: 912-7.
178. Morris AAM, Singh-Kler R, Perry RH, Griffiths PD, Burt AD, Wong CP, et al. Respiratory chain dysfunction in progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease. *J Child Neurol* 1996; 11:417-9.
179. Beltran RS, Coker SB. Familial spastic paraparesis: A case of a mitochondrial disorder. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16: 40-2.
180. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernandez P, et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutation in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998; 93: 973-83.
181. Lincke CR, van den Bogert C, Nijtmán LGJ, Wanders RJA, Tamminga P, Barth PG. Cerebellar hypoplasia in respiratory chain dysfunction. *Neuropediatrics* 1996; 27: 216-8.
182. Rubio-Gozalbo ME, Smeitink JAM, Ruitenbeek W, Laak HT, Mullaart RA, Schuelke M, et al. Spinal muscular atrophy-like picture, cardiomyopathy, and cytochrome c oxidase deficiency. *Neurology* 1999; 52: 383-6.
183. Williams AN, Gray RG, Poulton K, Ramani P, Whitehouse WPA. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 568-70.
184. Zelnik N, Axeirod FB, Leshinsky E, Griebel ML, Kolodny EH. Mitochondrial encephalomyopathies presenting with features of autonomic and visceral dysfunction. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 251-4.
185. Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, Tanji K, Nishino I, Sadlock JE, et al. Fatal infantile ceroidencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nat Genet* 1999; 23: 333-7.
186. Antonicka H, Mattam A, Carlson CG, Glerum DM, Hoffbuhr KC, Leary SC, et al. Mutations in COX15 produce a defect in the mitochondrial heme biosynthetic pathway, causing early-onset fatal hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 101-14.
187. Valnot I, von Kleist-Retzow JC, Barrientos A, Gorbatyuk M, Tannanman JW, Mehaye B, et al. A mutation in the human heme A: farnesyltransferase gene (COX10) causes cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1245-9.
188. Antonicka H, Leary SC, Guercin GH, Agar JN, Horvath R, Kennaway NG, et al. Mutations in COX10 results in a defect in mitochondrial heme A biosynthesis and account for multiple, early-onset clinical phenotypes associated with isolated COX deficiency. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2693-702.

189. Valnot I, Osmond S, Gigarel N, Mehaye B, Amiel J, Cormier-Daire V, et al. Mutations of the SCO1 gene in mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency with neonatal-onset hepatic failure and encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1104-9.
190. Tiranti V, D'Adamo P, Briem E, Ferrari G, Minerì R, Lamantes E, et al. Ethylmalonic encephalopathy is caused by mutations in ETHE1, a gene encoding a mitochondrial matrix protein. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 239-52.
191. Morin C, Mitchell G, Larochelle J, Malbert M, Ogier H, Robinson BH, et al. Clinical, metabolic, and genetic aspects of cytochrome c oxidase deficiency in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 488-96.
192. Mootha VK, Lepage P, Miller K, Bunkenborg J, Reich M, Hjerrild M, et al. Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 605-10.
193. Schotland DL, DiMauro S, Bonilla E, Scarpa A, Lee CP. Neuromuscular disorder associated with a defect in mitochondrial energy supply. *Arch Neurol* 1976; 33: 475-9.
194. De Meirleir L, Seneca S, Lissens W, De Clercq I, Eyskens F, Gerlo E, et al. Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. *J Med Genet* 2004; 41: 120-4.
195. Sperl W, Jesina P, Zeman J, Mayr JA, DeMeirleir L, VanCoster R, et al. Deficiency of mitochondrial ATP synthase of nuclear genetic origin. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 821-9.
196. Nagai T, Tuchiya Y, Taguchi Y, Sakuta R, Ichiki T, Nonaka I. Fatal infantile mitochondrial encephalomyopathy with complex I and IV deficiencies. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 151-4.
197. Castro-Gago M, Eirís J, Fernández-Bustillo J, Escribano D, Pintos E, Monasterio L, et al. Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy. *Child's Nerv Syst* 1995; 11: 630-3.
198. Castro-Gago M, González Pereira MJ, Fernández Seara M^aJ, Rodicio M, Pintos E, Fuster Soler JL, et al. Forma infantil precoz de citopatía mitocondrial por déficit de los complejos I y IV de la cadena respiratoria. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49: 163-7.
199. Sánchez Lastres J, Alvez F, Pintos E, Campos Y, Arenas J, Castro-Gago M. Enfermedad de Leigh secundaria a deficiencia de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Esp Neurol* 1994; 9: 29-32.
200. Castro-Gago M, Eirís Puñal J, Fernández Bustillo JM, Novo Rodríguez I, Pintos Martínez E, Peña Guitián J. Amaurosis congénita de Leber asociada a citopatía mitocondrial por déficit del complejo IV. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 374-6.
201. Castro-Gago M, Pintos-Martínez E, Beiras-Iglesias A, Maroto S, Campos Y, Arenas J, et al. Leber's congenital amaurosis associated with mitochondrial dysfunction. *J Child Neurol* 1996; 11: 108-11.
202. Castro-Gago M, Pintos E, Maroto S, Novo I, Arenas J, Campos Y, et al. Amaurose congénita de Leber associée avec citopathie mitochondriales. A propos de cinq observations. Paris: 24^{ème} Réunion Annuelle de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique; 1996. p. 50.
203. Castro-Gago M, Eirís J, Pintos E, Rodrigo E, Blanco-Barca O, Campos Y, et al. Miopatía congénita benigna asociada a deficiencia parcial de los complejos I y III de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 838-41.
204. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos-Martínez E, Beiras-Iglesias A, Campos Y, Arenas J, et al. Congenital hydranencephalic-hydrocephalic syndrome associated with mitochondrial dysfunction. *J Child Neurol* 1999; 14: 131-5.
205. Castro-Gago M, Pintos-Martínez E, Forteza-Vila J, Iglesias-Diz M, Ucie-da-Somoza R, Silva-Villar I, et al. Congenital hydranencephalic-hydrocephalic syndrome with proliferative vasculopathy: a possible relation with mitochondrial dysfunction. *J Child Neurol* 2001; 16: 858-62.
206. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, Pintos-Martínez E, Campos-González Y, Eirís-Puñal J. Asociación del espectro autista con patología mitocondrial. *Rev Neurol* 2008 (En prensa).
207. Schatz G. The mitochondrial protein import machinery. In Sato T, DiMauro S, eds. *Mitochondrial encephalomyopathies*. New York: Raven Press; 1991. p. 57-73.
208. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-68.
209. Takakubo F, Cartwright P, Hoogenraad N, Thorburn DR, Collins F, Lithgow T, et al. An amino acid substitution in the pyruvate dehydrogenase E1 affecting mitochondrial import of the precursor protein. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 772-80.
210. Schapira AHV, Cooper JM, Morgan-Hughes JA, Landon DN, Clark JB. Mitochondrial myopathy with a defect of mitochondrial protein transport. *N Engl J Med* 1990; 323: 37-42.
211. Agsteribbe E, Huckriede A, Veenhuis M, Ruiters MHJ, Niezen-Koning KE, Skjeldal OH, et al. A fatal, systemic mitochondrial disease with decreased mitochondrial enzyme activities, abnormal ultrastructure of the mitochondria and deficiency of heat shock protein 60. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 146-54.
212. Briones P, Vilaseca MA, Ribes A, Vernet M, Lluch M, Cusi V, et al. A new case of multiple mitochondrial enzyme deficiencies with decreased amount of heat shock protein 60. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 569-77.
213. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, DiMauro S, DiDonato S. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 1989; 339: 309-11.
214. Zeviani M, Tiranti V. Inherited mendelian defects. En: DiMauro S, Wallace DC, eds. *Mitochondrial DNA in human pathology*. New York: Raven Press; 1993. p. 85-95.
215. Suomalainen A, Majander A, Haltia M, Somer H, Lönnqvist J, Savonius MJ, et al. Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J Clin Invest* 1992; 90: 61-6.
216. Kaukonen J, Juselius JK, Tirante V, Kytälä A, Zeviani M, Comi GP, et al. Role of adenina nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289: 782-5.
217. Spelbrink JN, Li FY, Tirante V, Nikali K, Yuan QP, Tariq M, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 2001; 28: 223-31.
218. Van Goethem G, Dermaut B, Löfgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211-2.
219. Bohlega S, Tanji K, Santorelli FM, Hirano M, al-Jishi A, DiMauro S. Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology* 1996; 46: 1329-34.
220. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999; 238: 689-92.
221. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792-800.
222. Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, Löfgren A, Wibail A, Ververken D, et al. Recessive POLG mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 133-42.
223. Santorelli FM, Sciacco M, Tanji K, Shanske S, Vu TH, Golzi V, et al. Multiple mitochondrial DNA deletions in sporadic inclusion body myositis: A study of 56 patients. *Ann Neurol* 1996; 39: 789-95.
224. Casademont J, Barrientos A, Cardellach F, Cardellach A, Rötig JM, Grau J, et al. Multiple deletions of mtDNA in two brothers with

- sideroblastic anemia and mitochondrial myopathy and in their asymptomatic mother. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1945-9.
225. Pitkänen S, Merante F, MvLeod R, Applegarth D, Tong T, Robinson BH. Familial cardiomyopathy with cataracts and lactic acidosis: A defect in complex I (NADH-dehydrogenase) of the mitochondria respiratory chain. *Pediatr Res* 1996; 39: 513-21.
 226. Suomalainen A, Pateau A, Leinonen H, Majander A, Peltonen L, Somer H. Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1319-20.
 227. Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, Manzaneres JM, Ferrer I, et al. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97: 1570-6.
 228. Mancuso M, Filosto M, Bellan M, Liguori R, Montagna P, Baruzzi A, et al. POLG mutation causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness. *Neurology* 2004; 62: 316-8.
 229. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, Aprille JR, Andreetta F, Bonilla E, et al. MtDNA depletion with variable tissue expression. A novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 492-501.
 230. Mazziotta MR, Ricci E, Bertini E, Dionisi C, Servidei S, Burlina AB, et al. Fatal infantile liver failure associated with mitochondrial DNA depletion. *J Pediatr* 1992; 121: 896-901.
 231. Maaswinkel-Mooij PD, Van den Bogert V, Scholte HR, Onkenhout W, Brederoo P, Poorthuis BJHM. Depletion of mitochondrial DNA in the liver of a patient with lactic acidemia and hypoketotic hypoglycemia. *J Pediatr* 1996; 128: 679-83.
 232. Bakker HD, Scholte HR, Dingemans KP, Spelbrink JN, Wijburg FA, Van den Bogert C. Depletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid in a family with fatal neonatal liver disease. *J Pediatr* 1996; 128: 683-7.
 233. Morris AAM, Leonard JV, Brown GK, Bidouki SK, Binhoff LA, Woodward CE, et al. Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 25-30.
 234. Pons R, Andreetta F, Wang CH, Vu TH, Bonilla E, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy simulating spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 153-8.
 235. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez I, García Caballero T, Campos Y, Huertas R, Arenas J. Miopatía mitocondrial por déficit de los complejos III y IV. Una observación familiar. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 82-6.
 236. Arenas J, Campos Y, Castro-Gago M. Depleción del ADN mitocondrial en miopatía mitocondrial por déficit de los complejos III y IV de la cadena respiratoria. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 656-7.
 237. Castro-Gago M, Eiris J, Novo Rodríguez M^I, Campos Y, Arenas J. Forme familiare de myopathie mitochondriale avec depletion de l'ADNmt. Roma: 6ème Congrès de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique; 1997. p. 37.
 238. Vu TH, Sciacco M, Tanji K, Nichter C, Bonilla E, Chatkupt S, et al. Clinical manifestations of mitochondrial DNA depletion. *Neurology* 1998; 50: 1783-90.
 239. Campos Y, Martín MA, García-Silva T, del Hoyo P, Rubio JC, Castro-Gago M, et al. Clinical heterogeneity associated with mitochondrial DNA depletion in muscle. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 568-73.
 240. Castro-Gago M, Martínón Sánchez JM, Rodríguez-Nuñez A, Herranz JL, Eiris-Puñal J. Severe myoclonic epilepsy and mitochondrial cytopathy. *Child's Nerv Syst* 1997; 13: 570-1.
 241. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, Poulton J, Markusic D, Karpinski NC, et al. Mitochondrial DNA polymerase γ deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 54-8.
 242. Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, Campos-González Y, Castro-Gago M. Hepatomioneuropatía secundaria a depleción del ADN mitocondrial. *Neurología* 2007; 22: 191-5.
 243. Mandell H, Szargel R, Labay V, Elpeleg O, Saada A, Shalata A, et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001; 29: 337-41.
 244. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 342-4.
 245. Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2004; 55: 706-12.
 246. Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizarrá E, Carrara F, D'Adamo P, Calvo S, et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2006; 38: 570-5.
 247. Karadimas CL, Vu TH, Chronopoulou P, Quinzii C, Johnsen SD, Kurth J, et al. Navajo neurohepatopathy is caused by mutation in the MPV17 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 544-8.
 248. Ostergaard E, Hansen FJ, Sorensen N, Duno M, Vissing J, Larsen PL, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with elevated methylmalonic acid is caused by SUCLA2 mutations. *Brain* 2007; 130: 853-61.
 249. Coenen MJ, Antonicka H, Ugalde C, Saarman F, Rossi R, Hiester JG, et al. Mutant mitochondrial elongation factor G1 and combined oxidative phosphorylation deficiency. *N Engl J Med* 2004; 351: 2080-6.
 250. Miller C, Saada A, Shaul N, Shabtai N, Ben-Shalom E, Shaag A, et al. Defective mitochondrial translation caused by ribosomal protein (MRPS16) mutation. *Ann Neurol* 2004; 56: 734-8.
 251. Bykhovskaya Y, Casas K, Mengesha E, Inbal A, Fischel-Ghodsian N. Missense mutation in pseudouridine synthase 1 (PUS1) causes mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MLASA). *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1303-8.
 252. Smeiting JAM, Elpeleg O, Antonicka H, Diepstra H, Saada A, Smits P, et al. Distinct clinical phenotype associated with a mutation in the mitochondrial translation factors EFTs. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 869-77.
 253. Valente L, Tiranti V, Marsano RM, Malfatti E, Fernandez-Vizarrá E, Donnini C, et al. Infantile encephalopathy and defective mitochondrial DNA translation in patients with mutations of mitochondrial elongation factors EFG1 and EFTu. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 44-58.
 254. Scheper GC, van der Klok T, van Andel RJ, van Berkel CG, Sissler M, Smet J, et al. Mitochondrial aspartyl-tRNA synthase deficiency causes leukoencephalopathy with brain sten and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat Genet* 2007; 39: 534-9.
 255. Edcardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori JM, Tarassov I, Einbinder T, et al. Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 857-62.
 256. Saada A, Shaag A, Arnon S, Dolfin T, Miller C, Fuchs-Telem D, et al. Antenatal mitochondrial disease caused by mitochondrial ribosomal protein (MRPS22) mutation. *J Med Genet* 2007; 44: 784-6.
 257. Schlame M, Rua D, Greenberg ML. The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Prog Lipid Res* 2000; 39: 257-88.
 258. Delettre C, Lenaers G, Griffioen JM, Gigarel N, Lorenzo C, Belenger P, et al. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat Genet* 2000; 26: 207-10.
 259. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36: 449-51.
 260. Fichera M, Lo Giudice M, Falco M, Sturnio M, Amata S, Calabrese O, et al. Evidence of kinesin heavy chain (KIF5A) involvement in pure hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2004; 63: 1108-10.

261. Blanco-Barca O, Pintos-Martínez E, Alonso-Martín A, Escribano-Rey MD, Campos-González Y, Arenas-Barbero J, et al. Encefalomiopatías mitocondriales y síndrome de West: una asociación frecuentemente infradiagnosticada. *Rev Neurol* 2004; 39: 618-23.
262. Bodemer C, Rötig A, Rustin P, Cormier V, Niaudet P, Saudubray J-M, et al. Hair and skin disorders as signs of mitochondrial disease. *Pediatrics* 1999; 103: 428-33.
263. Trijbels JMF, Sengers RCA, Ruitenbeck W, Fischer JC, Bakkeren JM, Janssen AJM. Disorders of the mitochondrial respiratory chain: Clinical manifestations and diagnostic approach. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 92-7.
264. Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson N-G, Olfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. I. Biochemical and morphologic investigations. *J Pediatr* 1991; 119: 242-50.
265. Brenningstall GN. Approach to diagnosis of oxidative metabolism disorders. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 81-90.
266. Chi C-S, Mak S-C, Shian W-J, Chen C-H. Oral glucose lactate stimulation test in mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 445-9.
267. Eirís J, Alvarez-Moreno A, Briones P, Alonso-Alonso C, Castro-Gago M. Déficit de piruvato deshidrogenasa y malformaciones cerebrales. *Rev Neurol* 1997; 24: 1272-5.
268. Chinnery PF, Turnbull DM. Clinical features, investigations, and management of patients with defects of mitochondrial DNA. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63: 559-63.
269. Bank W, Park J, Lech G, Chance B. Near-infrared spectroscopy in the diagnosis of the mitochondrial disorders. *Biofactors* 1998; 7: 243-5.
270. Castro-Gago M, Eirís-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 9ª ed. Madrid: Ediciones Ergon; 2006. p. 1958-68.
271. Muñoz A, Bautista J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S87-91.
272. Hammans SR, Morgan-Hughes JA. Mitochondrial myopathies: Clinical features, investigation, treatment and genetic counselling. In Schapira AHV, DiMauro S, eds. *Mitochondrial disorders in neurology*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 49-74.
273. Castro-Gago M, Otero S, Novo I, Rodrigo E, Rozas I, Rodríguez-Segade S. Deficiencia de carnitina asociada a hiperamoniemia en niños a tratamiento con ácido valproico. *Rev Esp de Epilepsia* 1988; 3: 169-72.
274. Rozas I, Camiña F, Paz JM, Alonso C, Castro-Gago M, Rodríguez-Segade S. Effects of acute valproate administration on carnitine metabolism in mouse serum and tissues. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 181-5.
275. Castro-Gago M, Novo I, Rodríguez-Segade S. Effects of valproic acid on the urea cycle and carnitine metabolism. *Int Pediatr* 1990; 5: 54-7.
276. Castro-Gago M, Rodrigo E, Marwan K, Novo I, Graña MI, Camiña F, et al. Repercusión de la administración aguda de ácido valproico sobre el metabolismo de la carnitina y del amonio sanguíneo. *Rev Esp de Epilepsia* 1990; 5: 86-90.
277. Castro-Gago M, Rodrigo E, Novo I, Camiña F, Rodríguez-Segade S. Hyperamino-acidemia in epileptic children treated with valproic acid. *Child's Nerv Syst* 1990; 6: 434-6.
278. Camiña F, Rozas I, Castro-Gago M, Paz JM, Alonso C, Rodríguez-Segade S. Alteration of renal carnitine metabolism by anticonvulsant. *Neurology* 1991; 41: 1444-8.
279. Rodrigo Sáez E, Novo Rodríguez I, Castro-Gago M, Rodríguez-Segade S, Camiña F. Estudio clínico-experimental sobre la repercusión del ácido valproico a nivel del metabolismo de la carnitina y del ciclo de la urea. Libro Premios Nutrición Infantil. Barcelona: Ancora S.A.; 1992. p. 151-97.
280. Castro-Gago M, Camiña F, Rodríguez-Segade S. Carnitine deficiency due to valproic acid. *J Pediatr* 1992; 120: 496.
281. Castro-Gago M, Bernabeu FA, Novo I, Camiña F, Eirís J, Rodríguez-Segade S. Efecto de los fármacos anticomiciales sobre el metabolismo renal de la carnitina. *Rev Neurol* 1994; 22: 646-50.
282. Castro-Gago M, Eirís-Puñal J, Novo-Rodríguez MI, Couceiro J, Camiña F, Rodríguez-Segade S. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine and phenobarbital. *J Child Neurol* 1998; 13: 546-9.
283. Taivassalo T, De Stefano N, Argov Z, Matthews PM, Chen J, Genge A, et al. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurology* 1998; 50: 1055-60.
284. Wijburg FA, Barth PG, Bindoff LA, Birch-Machin MA, van-der-Blij JF, Ruitenbeck W, et al. Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: Results of treatment with a ketogenic diet. *Neuropediatrics* 1992; 23: 147-52.
285. Carroll PV, Umpleby AM, Albany E, Jackson NC, Morgan-Hughes JA, Sonksen PH, et al. Growth hormone therapy may benefit protein metabolism in mitochondrial encephalomyopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 113-7.
286. Polak PE, Zijlstra F, Roelandt JR. Indications for pacemaker implantation in the Kearns-Sayre syndrome. *Eur Heart J* 1989; 10: 281-2.
287. Bussières LM, Pflugfelder PW, Guiraudon C, Brown WF, Munoz DG, Taylor AW, et al. Exercise responses after cardiac transplantation in mitochondrial myopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1003-6.
288. Calvani M, Koverech A, Caruso G. Treatment of mitochondrial diseases. En: DiMauro S, Wallace DC, eds. *Mitochondrial DNA in human pathology*. New York: Raven Press; 1993. p. 173-97.
289. Castro-Gago M, Novo I, Eirís J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1994; 22: 192-7.
290. Castro-Gago M, Novo Rodríguez M^ªI, Eirís Puñal J. Aspectos terapéuticos actuales de las enfermedades mitocondriales. *An Esp Pediatr (Supl)* 1996; 83: 297-301.
291. Castro-Gago M. Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes. Barcelona: Espax; 1999.
292. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M^ªI, Eirís Puñal J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales durante la infancia y adolescencia. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S92-8.
293. DiMauro S, Mancuso M. Mitochondrial diseases: therapeutic approaches. *Biosci Rep* 2007; 27: 125-37.
294. Kimura S, Ohtuki N, Nazu A, Tanaka M, Takeshita S. Clinical and radiologic improvement in mitochondrial encephalomyopathy following sodium dichloroacetate therapy. *Brain Dev* 1997; 19: 535-40.
295. Kuroda Y, Ito M, Naito E, Yokoia I, Matsuda J, Saijo T, et al. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and vitamin B1 for lactic acidemia in children with MELAS syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 450-2.
296. Tanaka J, Nagai T, Arai H, Inui K, Yamanouchi H, Goto Y, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with combination of cytochrome c and vitamin B1 and B2. *Brain Dev* 1997; 19: 262-7.
297. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Camiña F, Eirís-Puñal J, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathies with a xanthine oxidase inhibitor. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 318-22.
298. Gardner JL, Graven L, Turnbull DM, Taylor RW. Experimental strategies towards treating mitochondrial DNA disorders. *Biosci Rep* 2007; 27: 139-50.

XXIX Reunión

GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA

2-3 de Mayo de 2008

BARCELONA

Ponencias

INFARTO ATRIALE: UNA COMPLICANZA ECCEZIONALE DELL'ISCHEMIA MIOCARDICA NEL NEONATO CON DISTRESS RESPIRATORIO

Barberi I¹, Calabrò MP, Bruno L¹, Cerrito L¹, Russo MS, De Luca FL, Privitera C, Oretto G

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche. UOC di Patologia e TIN/TIP¹. UOS di Cardiologia Pediatrica. Università di Messina

L'Ischemia Miocardica Transitoria, patologia nota anche come "Sindrome di Rowe"⁽¹⁾ fin dagli anni '70, è stata inizialmente riconosciuta in neonati a termine e correlata all'asfissia perinatale. Solo più tardi, nel 1980, è stata anche identificata in neonati pretermine, nei rilievi autoptici di Deonnelley⁽²⁾ e Seltzer⁽³⁾ che segnalavano il riscontro di necrosi miocardica in neonati di varie età gestazionali, con distress respiratorio ma senza malformazioni cardiache. Nel 1983, Lee e Sunderland⁽⁴⁾ hanno descritto nel neonato pretermine, con asfissia alla nascita, una forma clinica di ischemia miocardica grave che può esordire con i sintomi dello shock cardiogeno.

La valutazione elettrocardiografica dell'ischemia miocardica neonatale, sulla base dei criteri proposti da Jedeikin⁽⁵⁾ (quattro gradi progressivi di danno miocardico), ha condotto all'osservazione che la presenza, all'ECG, di alterazioni di 3° e 4° grado (presenza di onde Q patologiche e/o sottoslivellamento o soprasslivellamento di ST) ha un significato prognostico sfavorevole e si associa a compromissione multisistemica.

L'infarto atriale viene diagnosticato molto raramente, e nell'adulto si può riconoscere all'ECG quasi esclusivamente se si associa ad infarto ventricolare. In studi autoptici condotti nella popolazione adulta, tuttavia, l'infarto atriale è stato rilevato nel 17% dei pazienti deceduti per infarto miocardico acuto. Il più comune segno elettrocardiografico di infarto atriale è il soprasslivellamento o il sottoslivellamento del segmento P-Ta, riflesso dal segmento P-R.^(6,7) IL ri-

scontro di infarto atriale *isolato* è, tuttavia, un'evenienza eccezionale e, a nostra conoscenza, mai descritto in età pediatrica.

Caso clinico

Descriviamo il caso di una paziente con grave distress respiratorio (RDS), nata alla 28^a settimana di età gestazionale da taglio cesareo d'urgenza per ipertensione e preeclampsia materna. Sottoposta a massaggio cardiaco esterno per un minuto, ha ricevuto due dosi di surfactante ed è stata ventilata meccanicamente per venti giorni (SIMV). Nonostante due cicli di trattamento con ibuprofene, il dotto di Botallo è rimasto pervio ed emodinamicamente significativo, per cui al secondo mese di vita la paziente è stata sottoposta alla chiusura chirurgica del dotto. Subito dopo l'intervento, il peso (720 gr) non aveva ancora superato quello registrato alla nascita (790 gr), ed inoltre si è reso necessario sia il ripristino della ventilazione assistita che un efficace supporto inotropo (dopamina, dobutamina e.v.).

L'ECG postoperatorio documentava un pattern di ipertrofia ventricolare sinistra (profonde onde S in V1, alte onde R con onde T negative in V6). Era evidente, inoltre, un marcato soprasslivellamento del tratto ST (superiore a 2 mm) in I, II, III, aVF, V4 e V6 (Fig. 1). L'ecocardiogramma confermava l'ipertrofia ventricolare sinistra e documentava la dilatazione delle camere cardiache di sinistra con ridotta funzione globale di pompa (frazione di eiezione 49%; frazione di accorciamento 28%; gittata cardiaca 140 ml/min). All'esame bidimensionale, in proiezione longitudinale parasternale, si visualizzavano, in atrio sinistro, due formazioni iperecogene rotondeggianti, adese una il prossimità del lembo posteriore mitralico e l'altra in corrispondenza del tetto dell'atrio, delle dimensioni rispettivamente di 0.33 cm² e 0.35 cm², interpretate come trombi atriali.

Gli esami di laboratorio mostravano un incremento di: azotemia (168 mg/dl), CPK (1370 U/l), CKMB (143 U/l), GOT (201 U/l), LDH (323 U/l), γ GT (190 U/l), Troponina

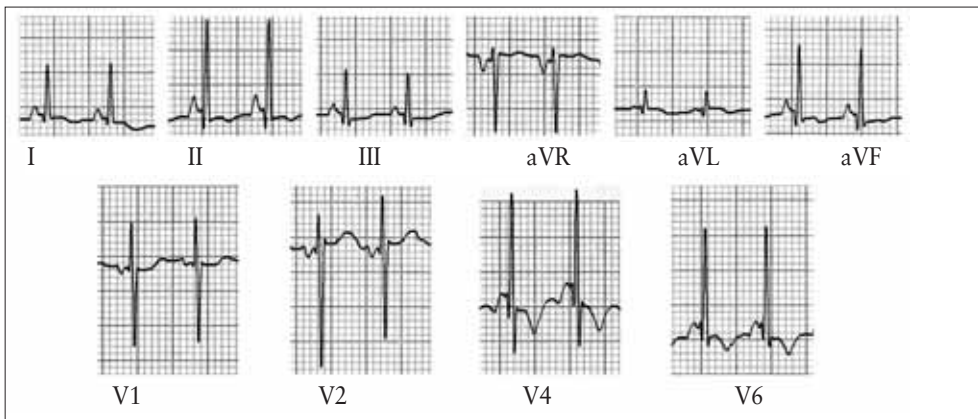


FIGURA 1.

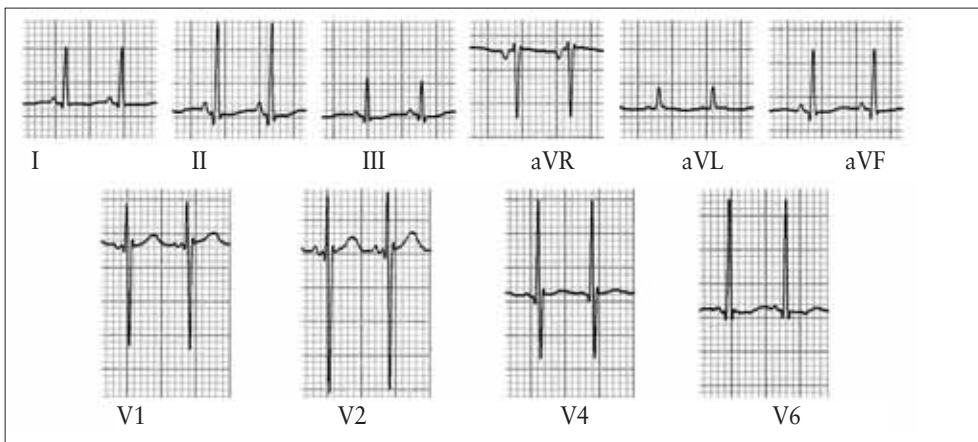


FIGURA 2.

T (0.96 ng/ml), ed inoltre era evidente un quadro di anemia grave (Hb 7,2 g/dl) ed ipoproteinemia (proteine totali 4 g/dl), corrette con ripetute emotrasfusioni ed infusione di albumina. E' stata avviata, inoltre, terapia anticoagulante con eparina e.v., monitorando l'assetto emocoagulativo. L'ecografia transfontanellare (ETF) documentava la presenza di evidenti iperecogenicità in regione periventricolare, e ventricoli laterali visibili come fissurazioni.

Dopo sette giorni, all'ECG era evidente la scomparsa del sopraslivellamento dell'intervallo PR (Fig. 2), i marker bioumorali di ischemia miocardica erano ritornati nel range di normalità. All'ecocardiogramma i trombi intraatriali erano ancora evidenti, anche se di dimensioni ridotte, mentre la cinetica e la funzione ventricolare erano lievemente migliorate (FE = 60%). L'esame neurologico, tuttavia, metteva in luce un quadro di iperecicitabilità con clono spontaneo di lunga durata ad entrambi i piedi e tremori a larghe scosse ai quattro arti. All'ETF, contestualmente, si definiva un quadro di leucomalacia periventricolare progressivamente evolutiva, con aree anecogene cistiche in regione periventricolare, dilatazione dei ventricoli laterali e plessi corioidei iperecogeni, con emorragia del plesso corioideo di destra e presenza di coagulo nel terzo ventricolo. La TAC cerebrale rivelava marcata e diffusa ipodensità di tutto il parenchima

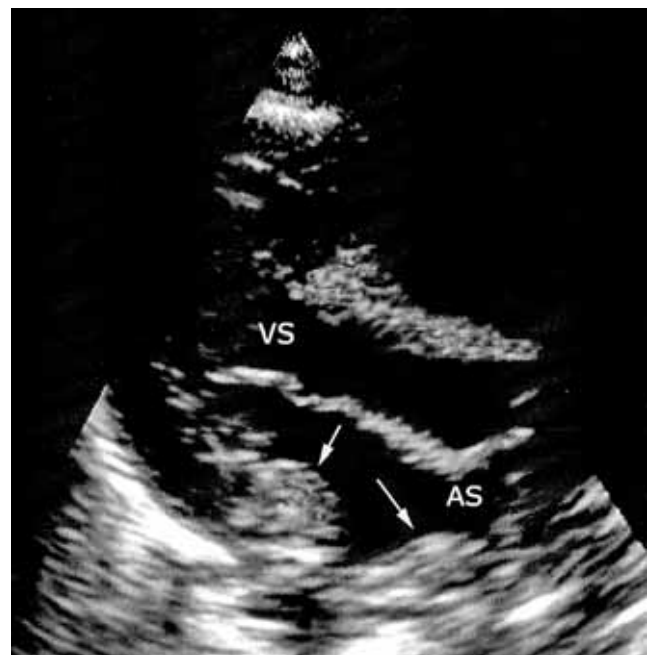


FIGURA 3.

di entrambi i lobi cerebrali, da riferire a sofferenza ipossica, ed anche la presenza di una sottile area lineare di iper-

densità verosimilmente ematica apprezzabile nel contesto dell'ependima della parete laterale del corpo del ventricolo laterale destro.

Al quinto mese di vita, le condizioni cliniche della paziente sono ulteriormente peggiorate per l'instaurarsi di una sepsi da *Candida albicans* resistente al trattamento antimicotico e complicata da superinfezione batterica, con conseguente shock settico irreversibile.

Discussione

La valutazione del grado di compromissione miocardica nei neonati con RDS scaturisce dall'integrazione delle informazioni ottenute da alcuni parametri elettrocardiografici, ecocardiografici e biochimici. La presenza, all'ECG, dei classici segni di infarto miocardico assieme al riscontro di elevati livelli di CKMB e troponina e dei marker ecocardiografici di funzione ventricolare depressa, depongono per una grave ischemia miocardica ed hanno un significato prognostico sfavorevole anche perché spesso rientrano nel contesto di una sindrome ipossico-ischemica generalizzata⁽⁸⁾.

Il rilievo di un infarto atriale apparentemente isolato, tuttavia, è estremamente raro nell'adulto, e non è mai stato descritto in neonati asfittici. Nella nostra paziente, il soprasslivellamento di PR associato alla presenza di trombi in atrio sinistro suggerisce fortemente la diagnosi di infarto atriale che, in questo caso si è manifestato nel contesto di una "multiorgan failure".

Bibliografia

1. Rowe RD, Hoffman T: Transient myocardial ischemia of the newborn infant: a form of severe cardiorespiratory distress in full-term infants. *Pediatrics* 1972; 81: 243-250.
2. Deonnelley WH, Bucciarelli RL, Nelson RM: Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants. *J Pediatr* 1980; 96: 295-300.
3. Seltzer E, Rufino E, Tankin T et Al: Papillary muscle necrosis in neonatal autopsy population: incidence and associated clinical manifestation. *J Pediatr* 1980; 96: 289-294.
4. Lee MH, Sunderland CO: Heart Disease in the newborn. In: Adams FH, Emmanouilides GC (eds) *Moss's: Heart disease in infants, children and adolescents*, ppg 658-669. Williams and Wilkins, 1983, Baltimore.
5. Jedeikin R, Primhak A, Shennan AT, et Al: Serial Electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child* 1983; 58: 605-611.
6. Lazar EJ, Goldberger J, Peled H, Sherman M, Frishman WH: Atrial infarction: diagnosis and management. *Am Heart J* 1988; 116: 1058-1063.
7. Neven K, Crijns H, Gorgels A: Atrial infarction. A neglected ECG sign with important clinical implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 306-308.
8. Barberi I, Calabrò MP, Cordaro S, Gitto E, Sottile A, Prudente D, Bertuccio G, Consolo S: Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia. Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlation. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 742-747.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA EN GALICIA (NOROESTE DE ESPAÑA)

Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, Pintos-Martínez E¹, Campos-González Y², Arenas-Barbero J², Eiris-Puñal J

Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría, ¹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. ²Centro de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Introducción: Son escasas las referencias sobre la prevalencia e incidencia de las encefalomiopatías mitocondriales (EM) durante la edad pediátrica.

Objetivo: Conocer la incidencia, la prevalencia y las características clínicas de las EM durante la edad pediátrica en nuestra comunidad autónoma (Galicia, noroeste de España).

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 51 pacientes diagnosticados de EM entre los años 1990 y 2004 en nuestro Servicio, de referencia para la comunidad autónoma de Galicia, en los que al margen de analizar las características clínicas, bioquímicas, histológicas musculares, enzimáticas específicas, genético-moleculares y los diagnósticos fenotípicos definitivos, se calculó su incidencia y prevalencia.

Resultados: La incidencia global fue de 1,43 casos x 10⁻⁵, la incidencia en la población preescolar menor de 6 años fue de 2,85 casos x 10⁻⁵. La prevalencia en menores de 18 años fue de 7.5 casos x 10⁻⁵ y en menores de 16 años fue de 8,7 casos x 10⁻⁵, la prevalencia del síndrome de Leigh fue de 1,81 casos x 10⁻⁵, la de delecciones y/o delecciones/duplicaciones del ADNmt fue de 0,68 casos x 10⁻⁵, la de depleción del ADNmt fue de 1,59 casos x 10⁻⁵, y la de mutaciones puntuales del ADNmt fue de 0,45 casos x 10⁻⁵. En 16 pacientes se observaron nuevas entidades fenotípicas no descritas previamente (en concreto: una miopatía benigna por deficiencia de los complejos I y III, una apraxia oculomotora con deficiencia del complejo I, cuatro pacientes con depleción del ADNmt asociada a oftalmoplejía externa progresiva de inicio tardío, cuatro pacientes con un fenotipo compatible con amaurosis congénita de Leber, un paciente con lipomatosis simétrica múltiple asociada a polineuropatía y atrofia cerebelosa, un paciente con el síndrome de hidroanencefalia-hidrocefalia congénita y vasculopatía proliferativa, un paciente con el síndrome Joubert-like, y tres pacientes con un fenotipo compatible con epilepsia mioclónica severa de la infancia o síndrome de Dravet), mientras que los otros 35 fueron encuadrables en entidades fenotípicas conocidas.

Conclusiones: La incidencia y prevalencia observada es superior a la referida en la mayoría de las escasas casuísticas pediátricas. El síndrome de Leigh es la entidad clínica más frecuente. Las mutaciones puntuales, las deleciones y las deleciones/duplicaciones del ADNmt son poco prevalentes en este margen de edad. La depleción del ADNmt tiene una prevalencia superior a la observada en otras casuísticas, y posiblemente constituya una causa frecuente de encefalomiopatía mitocondrial en este margen de edad.

Esta investigación ha sido financiada por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (03/0283 y G03/011).

SOSPETTARE UN'INFEZIONE NEL NEONATO A TERMINE

Corona G, Barberi I
Cattedra di Neonatologia, Università degli Studi di Messina

Premessa

Nel mondo, annualmente, si verificano circa 5 milioni di morti in epoca neonatale. Di queste, oltre il 40% sono dovute ad infezioni, che rappresentano, pertanto, una delle principali cause di morbilità e mortalità nel periodo neonatale. L'incidenza di sepsi varia da 1 a 10 casi per mille nati vivi ed è sempre sensibilmente più elevata tra i neonati pretermine o di peso molto basso (VLBW). La mortalità è alta (13-50%) con valori più elevati nei nati pretermine e nelle forme ad inizio precoce.

Patogenesi-Eziologia

Da un punto di vista patogenetico, è utile distinguere:

- a) Infezioni contratte nel periodo perinatale ("*infezioni ad esordio precoce*"), che insorgono entro le prime 48-72 ore di vita) per:
 - via ematogena transplacentare
 - via ascendente a partenza dal tratto genitale
 - contaminazione durante il passaggio attraverso il canale del parto
- b) Infezioni acquisite dopo la nascita ("*infezioni tardive*", che compaiono generalmente dopo le prime 72 ore di vita):
 - via aerea
 - via orale
 - via parenterale

L'etiologia delle infezioni neonatali si è modificata nel corso del tempo. Oggi i germi più frequentemente isolati sono gli Streptococchi di gruppo B, seguiti dai Gram negativi.

Lo Streptococcus agalactiae è il microrganismo più frequentemente responsabile, soprattutto nelle forme precoci (31-46% di tutte le batteriemie).

Nelle infezioni tardive, i germi in causa sono quelli che costituiscono l'ecosistema ambientale, in particolare: Pseudomonas, Klebsiella e, soprattutto, miceti e stafilococchi coagulasi negativi (CONS).

Segni e Sintomi

- La sintomatologia d'esordio è solitamente aspecifica:
- Grave compromissione dello stato generale.
 - Irregolarità della temperatura (ipotermia, ipertermia).
 - Modificazioni del comportamento (letargia, irritabilità, alterazioni del tono muscolare).
 - Alterazioni cutanee (pallore, cianosi, ittero, petecchie)
 - Disturbi dell'alimentazione (rigurgito, vomito, suzione debole, distensione addominale, diarrea).
 - Disturbi cardio-respiratori (tachipnea, distress respiratorio, apnea).
 - Disturbi metabolici (ipo o iperglicemia, acidosi metabolica).

Iter diagnostico

- Emocromo (leucocitosi GB >2000 mmc, leucopenia GB <5000 mmc, rapporto neutrofili immaturi/neutrofili totali >0,2, piastrinopenia PLT <100000 mmc).
- Indici di flogosi (elevazione di VES, PCR, fibrinogeno, alfa1-antitripsina).
- Dosaggio dei componenti del Complemento, delle citochine e dei loro recettori (TNE, G-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN gamma, ICAM-1, CD14, CD11b, CD45RO, procalcitonina).
- Polymerase Chain Reaction (PCR) T.
- Test microbiologici (emocoltura, urinocoltura, liquorocoltura, coltura dell'aspirato tracheo-bronchiale, tampone faringeo, nasale, cutaneo, rettale).
- Test rapidi (buffy coat, Colorazioni di Gram, blu di metilene, arancio di acridina, agglutinazione al latex e metodi ELISA).

Trattamento terapeutico

Il trattamento delle infezioni sistemiche deve avvalersi di farmaci antimicrobici mirati ed essere intrapreso precocemente e in maniera aggressiva. In termini di rapporto costi/benefici l'atteggiamento terapeutico più vantaggioso è quello di iniziare una *terapia antibiotica empirica* in tutti i neonati con sospetto di infezione sistemica, basata sui sintomi clinici e sospenderla qualora i dati di laboratorio non confermassero il sospetto.

- Antibiotici in doppia associazione (tripla se meningite):
- Ampicillina+Sulbactam (150mg/kg/12h) + Aminoglicoside (10mg/kg/12h)
 - Ceftazidime (50 mg/kg/8h) + Aminoglicoside (10 mg/kg/12h)
 - Teicoplanina (attacco: 16 mg/kg/die; mantenimento 8 mg/kg/die)

Immunoterapia e immunomodulazione:

- IgG (0,5 g/kg/die per 4-5 giorni)
- IgG + IgM (250 mg/kg/die)
- G-CSF e GM-CSF (5-10 µg/kg/die s.c. o e.v. per 3-10 giorni)

Terapia generale di supporto se: distress respiratorio, ipertensione polmonare persistente, shock settico, convulsioni, squilibrio elettrolitico e acido-base, CID.

Discussione e Conclusioni

L'identificazione di un neonato infetto è uno dei compiti più difficili che un neonatologo deve affrontare nel corso della propria attività clinica.

Le conseguenze di una mancata diagnosi di sepsi o meningite sono gravissime, pertanto la maggior parte dei pediatri ha assunto un approccio molto prudente nei confronti dei neonati che presentano segni di infezione.

Il risultato è che una gran parte dei neonati definiti "settici", che non sono realmente infetti, ricevono un inutile trattamento antibiotico.

Appare, dunque, evidente la necessità di intraprendere un approccio diagnostico mirato, basato non solo sull'evidenza clinica, ma anche sull'accuratezza dei test per la diagnosi precoce.

In tal modo, si potrà non solo limitare gli effetti indesiderati di una terapia antibiotica superflua, ma soprattutto ostacolare la selezione di ceppi resistenti e/o l'alterazione del normale equilibrio tra le specie batteriche della flora commensale.

Bibliografia

1. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. "Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism specific response?" *Pediatrics* 2003; 111: 1411-5.
2. Ng PC, Li K, Wong RPO, Chui KM, Wong E, Fok TF. "Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birth-weight infants". *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303.
3. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. "Procalcitonin as a marker of sepsis". *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20(1): 1-9.
4. Kazatchine MD, Kaveri SV. "Advances in immunology: immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin". *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
5. Ohlsson A, Lacy JB. "Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants". *The Cochrane Library* 2001.
6. Bayry J, Thirion M, Misra N, et al. "Mechanism of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases". *Neurol Sci* 2003; 24: S217-21.
7. Corona G., Artemisia A., Barberi I., et al. "Comparison of Procalcitonin with C Reactive Protein (CRP) and Absolute Neutrophil Count (ANC) for early diagnosis of neonatal infection". *The Ital J Pediatr* 2004; 30: 240-4.

ATENCIÓN PEDIÁTRICA Y OBESIDAD INFANTIL

García Fuentes M¹, Redondo Figuero C¹, Noriega MJ¹, Castellano G²

¹Unidad de Metabolismo, Genética y Nutrición (Fundación Marques de Valdecilla). Universidad de Cantabria

²Pediatra de Atención Primaria. Presidente de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia

La obesidad infanto-juvenil representa el principal problema pediátrico de salud pública que existe actualmente en los países desarrollados⁽¹⁾. De los setenta y siete millones de niños europeos en edad escolar, tres millones presentan obesidad y en España la cuarta parte de la población comprendida entre 2-24 años de edad presenta exceso de peso. La situación tiene una clara tendencia a agravarse incrementándose cada año en casi cien mil el número de niños europeos que presentan obesidad.

En respuesta a esta grave situación sanitaria se han venido desarrollando en el marco de la Unión Europea programas para analizar la situación y estrategias para instaurar medidas políticas y sociales que impliquen a todos los sectores de la sociedad relacionados con el problema de la obesidad (instituciones sanitarias y educativas, industrias alimentarias, medios de comunicación etc.). En este marco, se vienen desarrollando proyectos específicos para la prevención de la obesidad infantil especialmente mediante programas educativos dirigidos a la población escolar⁽²⁾. A pesar de todas estas iniciativas, desde los foros de expertos se reconoce que la inflexión de la tendencia al alza de las tasas de obesidad no ocurriera hasta el año 2015, lo cual representa una aceptación implícita de que las medidas tomadas hasta la fecha resultan insuficientes.

Las dificultades existentes para frenar el alza de las elevadas tasas de obesidad, justifican la búsqueda de nuevas estrategias que a nivel comunitario complementen las medidas educativas de los programas que actualmente vienen siendo implementados. En relación a la Pediatría y en especial a la población adolescente, dichas estrategias deben orientarse a conseguir un nivel de motivación en los jóvenes que les impulse a adoptar con convencimiento y resolución, estilos de vida saludables que contrarresten los factores socioambientales que conducen a la obesidad. Así mismo conviene tener en cuenta en el desarrollo de dichas estrategias que la obesidad es una enfermedad crónica con tendencia a recidivar, lo cual obliga a un seguimiento de los jóvenes obesos para prevenir posibles recaídas y detectar factores de riesgo cardiometabólico originados por el exceso de peso.

La asistencia primaria y los centros escolares, han constituido un binomio tradicionalmente aceptado como el eje en el que deben sustentarse las medidas preventivas a desarrollar en el contexto de los programas de educación pa-

ra la salud. En relación a la obesidad, las medidas preventivas se han centrado hasta la fecha fundamentalmente en programas educativos realizados sobre todo en el marco escolar. Sin embargo, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores y la gravedad del actual problema sanitario, podría estar justificado, sin detrimento del resto de medidas preventivas, reforzar el papel de los la asistencia primaria en el anterior modelo teórico. Teniendo en cuenta la amplia extensión territorial de los centros de atención primaria, la implicación de los profesionales sanitarios de dichos centros en la prevención/tratamiento de la obesidad infantil conseguiría una amplia cobertura poblacional, facilitándose el seguimiento de los jóvenes intervenidos y la sostenibilidad de los resultados obtenidos⁽³⁾.

El potencial papel de la Asistencia Primaria en la prevención de la obesidad infantil ha sido tradicionalmente infravalorado. No obstante en una reciente y documentada revisión publicada en la revista *Pediatrics* se acepta expresamente el papel de la asistencia primaria en la prevención/tratamiento de la obesidad cuyos profesionales, en opinión de los autores, podrían dar un soporte adicional adaptado a las condiciones específicas del niño con exceso de peso y de su familia⁽⁴⁾. La implementación de esta medida requeriría una motivación y formación específica de los profesionales sanitarios que deberían contar con el respaldo y asesoramiento de unidades de referencia multidisciplinaria. Así mismo las gerencias de atención primaria deberían favorecer y respaldar estas actuaciones, facilitando la formación de los profesionales sanitarios y reconociendo la transcendencia asistencial de dichas actuaciones incluyéndolas en la cartera de servicios y en la valoración como merito para la carrera profesional. Es también necesario que la aplicabilidad y la rentabilidad de dichas estrategias se constate a través de proyectos de investigación debidamente controlados.

Como último comentario debemos añadir que el reconocimiento de que es imposible contrarrestar adecuadamente a corto y medio plazo los factores de la actual sociedad de consumo que condicionan la obesidad infantil, implica la aceptación de que millones de niños y adolescentes en todo el mundo van a presentar problemas en su edad adulta que les impedirá disfrutar de la esperanza y calidad de vida que actualmente tienen sus abuelos. Esta circunstancia es de tal gravedad que obliga a la utilización de todos los recursos disponible y en este sentido la Asistencia Primaria Pediátrica es un recurso no suficientemente aprovechado.

Referencias

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task-Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004 May; 5 Suppl 1: 4-104.
2. Connelly JB, Duaso MJ, Butler G. A systematic review of controlled trials of interventions to prevent childhood obesity

and overweight: a realistic synthesis of the evidence. *Public Health.* 2007 Jul; 121(7): 510-7.

3. Sarlio-Lähteenkorva S. Determinants of long-term weight maintenance. *Acta Paediatr Suppl.* 2007 Apr; 96(454): 26-8.
4. Spear BA, Barlow SE, Erving C, Ludwig D, Saelen BE, Schetzina Ke, Taveras EM. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120: s254-s288.

LA SALUTE DEL BAMBINO IMMIGRATO: PATOLOGIA CONGENITA

Corsello G, Giuffrè M

Dipartimento Materno-Infantile Università di Palermo

Le malattie genetiche sono una realtà estremamente varia ed eterogenea sul piano delle manifestazioni cliniche e delle possibilità di diagnosi a livello citogenetico e molecolare del DNA. Sia dal punto di vista biologico che medico il patrimonio di conoscenze intorno alle malattie genetiche è oggi notevolmente diverso rispetto a quello di solo pochi anni orsono. Il periodo perinatale è quello in cui il maggior numero di malattie genetiche ha la sua emergenza clinica, in relazione alla presenza di difetti di crescita o malformazioni che richiedono spesso un trattamento medico o chirurgico. La manifestazioni cliniche che caratterizzano prevalentemente le malattie genetiche sono: il ritardo di sviluppo neuropsicomotorio, i difetti congeniti, le alterazioni dello sviluppo puberale e del ritmo di accrescimento ad esordio pre o postnatale.

Lo studio e la diagnosi dei difetti congeniti rivestono oggi sempre di più un interesse multidisciplinare, per il coinvolgimento di operatori con professionalità diverse quali il ginecologo, il pediatra/neonatologo ed il genetista. La diagnosi prenatale sempre più frequente e precoce anticipa infatti l'epoca di rilevamento clinico dei difetti congeniti ed in molti casi offre alle coppie un approccio di prevenzione che è legato alla possibilità di una interruzione della gravidanza (nel caso di patologie letali o con gravi handicaps di sviluppo). Il pediatra/neonatologo resta comunque la figura centrale nell'approccio ai difetti congeniti, sia per gli aspetti diagnostici che per quelli di gestione clinica in epoca neonatale e di follow-up. Importanti sono inoltre le problematiche di informazione, consulenza genetica e di prevenzione alla famiglia, per i quali si rende spesso indispensabile il coinvolgimento operativo del genetista.

I bambini danti da genitori immigrati hanno peculiari bisogni di salute, specie quelli con patologia malformativa o genetica, per la contemporanea esistenza di problemi psicologici e sociali che condizionano la storia naturale e l'espressività complessiva.

Le carenze in termini di diagnosi prenatale e cura della gravidanza, la più frequente esistenza di fattori di rischio

per l'insorgenza di difetti congeniti (consanguineità dei genitori, età materna e parità elevate, infezioni intrauterine), aumentano nei nati da genitori immigrati il rischio e la entità clinica della patologia congenita.

HYPERCALCÉMIE CHEZ L'ENFANT ASSOCIÉE À UNE TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE ET À UNE INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS

Martínez Soriano JM, Tabin R, Cheseaux JJ, Llor J
Département de Pédiatrie, Centre Hospitalier du Centre du Valais, Sion

Introduction

L'hypercalcémie chez l'enfant est une pathologie rare. L'hyperparathyroïdisme, les altérations du métabolisme de la vitamine D et les paranéoplasies sont les principales affections responsables⁽¹⁾. Seules quelques maladies infectieuses ont été rapportées dans la littérature comme causes d'hypercalcémie: la tuberculose, la lèpre et quelques infections mycotiques (coccydioidomycose, histoplasmose, candidose, *Pneumocystis carinii*⁽²⁾).

Présentation de cas

Un enfant de 13 mois, né au Pérou à 36 semaines d'âge gestationnel, développe après quelques mois un retard staturo-pondéral avec microcéphalie, anorexie, pleurs, fatigue, polyurie et polydipsie, ainsi qu'une hépato-splénomégalie, une anémie ferriprive, une dysérythroïose et une leucopénie.

Une toxoplasmose congénitale est mise en évidence (IgG > 1200 kUI/L, IgM négatives, cicatrice de chorio-rétinite au fond d'œil; IgG > 300 kUI/L et IgM positives chez sa mère), une infection à cytomégalovirus (culture positive dans l'urine) et une hypercalcémie sévère (3,90 mmol/L), avec hypercalciurie (8,42 mmol/mmol de créatinine) et hypophosphatémie (1,0 mmol/L).

Après cinq semaines l'hypercalcémie augmente (4,23 mmol/L). La 1,25-dihydroxy vitamine D est à la limite supérieure de la normale (186 et 150 pmol/L), la parathormone est très basse (< 0,2 pmol/L sur trois dosages – valeurs normales: 1,3-6,8 pmol/L) et la PTHrP est normale (< 0,5 et 0,72 pmol/L – valeurs normales < 1,3 pmol/L).

L'aggravation de l'hypercalcémie, associée à des symptômes cliniques (polyurie, polydipsie, anorexie, retard de croissance), nous ont incité à traiter l'enfant par pamidronate i.v. (7 mg), ce qui a permis normaliser la calcémie (2,6 mmol/L) et d'améliorer les symptômes cliniques. Simultanément la toxoplasmose est traitée par sulfadiazine + pyriméthamine

Cinq semaines après le traitement la calcémie s'élève à nouveau (3,21 mmol/L) avec réapparition de polyurie, polydipsie et anorexie. Après une nouvelle dose de pamidro-

nate i.v. (7 mg) les valeurs du calcium reviennent à la norme dans les trois jours.

Les symptômes observés chez l'enfant disparaissent, avec rattrapage de sa croissance staturo-pondérale; les valeurs de calcémie durant les six mois suivants restent normales.

Nous avons exclu chez cet enfant un hyperparathyroïdisme, une augmentation de la PTHrP, un excès de vitamine D et de ses métabolites et une affection tumorale. Nous n'avons pas trouvé d'évidence de maladies granulomateuses ni génétiques (hypercalcémie hypocalciurique familiale, néoplasies endocriniennes multiples, syndrome de Williams) qui pourraient expliquer l'hypercalcémie.

Les seules maladies diagnostiquées ont été une toxoplasmose congénitale - pour laquelle jusqu'ici une association à une hypercalcémie n'a pas été rapportée - et une infection à cytomégalovirus - pour laquelle un cas d'hypercalcémie a été rapporté en association à un SIDA.

Conclusions

Notre connaissance du métabolisme du calcium reste encore incomplète et un certain pourcentage des altérations de son métabolisme ne sont pas encore expliqués. La tuberculose, la coccydioidomycose et l'infection par *Pneumocystis carinii*, comme les maladies granulomateuses, sont soupçonnées de causer une activation des macrophages et la production de métabolites susceptibles d'induire une hypercalcémie^(2,3). La présentation de cas similaires peut aider à confirmer cette hypothèse ou à en formuler d'autres concernant les mécanismes d'homéostasie du calcium de notre organisme.

Le traitement aux biphosphonates⁽⁴⁾ a permis une résolution complète et rapide de l'hypercalcémie et des symptômes consécutifs.

Références

1. Zalman S. Agus. Etiology of hypercalcemia. UpToDate 2007.
2. Thomas P. Jacobs, John P. Bilezikian. Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(11): 6316-6322.
3. R. Peces. Hipercalcemia en las enfermedades granulomatosas. 2000; Nefrologia, Vol. XX, num. 5: 393-395.
4. Graham R., Russel G. Biphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics 2007; 119; S150-S162.

SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS SEGÚN LOS DIFERENTES CRITERIOS DE DEFINICIÓN

Bueno G, Moreno L, Bueno O, Tresaco B, González E, Bueno M
Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Objetivo: Existen muchas definiciones para el diagnóstico de la existencia de Síndrome Metabólico (SM) en el niño y adolescente obeso. El objetivo de este estudio es la apli-

cación de los criterios de definición utilizados a nivel internacional, en un grupo de niños y adolescentes obesos, determinando la prevalencia del SM y cuáles son las principales diferencias entre unos criterios y otros.

Pacientes y método: El estudio ha incluido un grupo de 164 pacientes (88 varones y 76 mujeres, 68 prepúberes y 96 púberes) con índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m² según los criterios de la IOTF. Como variables del SM se han considerado: IMC, perímetro de cintura, tensión arterial, triglicéridos, HDL-colesterol, glucemia/insulina, todos ellos tras doce horas de ayuno. A todos ellos se les realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa cuyo diseño e interpretación de resultados siguieron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes. La resistencia a la insulina se valoró según índice HOMA propuesto por Mathew. Se hizo el diagnóstico de SM cuando tres o más variables presentaban valores anormales siguiendo los criterios propuestos por: Cook et al. (Arch Pediatr Adolesc Med 2003), De Ferranti et al. (Circulation 2004), Viner et al. (Arch Pediatr Adolesc Med 2003), Weiss et al. (N Engl J Med 2004) y los de la "International Diabetes Federation" (Lancet 2007).

Resultados: La prevalencia de SM varió significativamente según la definición utilizada, oscilando entre el 51,4% y el 19,1% (Cook et al.: 31,9%, De Ferranti et al.: 51,4%, Viner et al.: 19,1%, Weiss et al.: 30,4%, IDF: 22,5%). El 17,3% de pacientes obesos presentaron criterios de SM en todas las definiciones (21,4% en varones y 11,9% en mujeres. El 13,2% de niños con edad inferior a los 10 años presentaban tres o más componentes de SM, cuando se utilizaban todas las definiciones, a excepción de la IDF. Independientemente de los criterios utilizados, las variables de SM más frecuentes fueron el incremento del perímetro de cintura y/o IMC (Cook et al.: 95,1%, De Ferranti et al.: 98,2%, Viner et al.: 100%, Weiss et al.: 100%, IDF: 93,1%) y la hipertensión arterial (Cook et al.: 54,3%, De Ferranti et al.: 54,3%, Viner et al.: 34,4%, Weiss et al.: 39,1%, IDF: 34,5%). La alteración hidrocarbonada osciló entre el 36% y el 16,5% (Cook et al.: 16,5%, De Ferranti et al.: 16,5%, Viner et al.: 36%, Weiss et al.: 21,3%, IDF: 17,2%). El 22,5% de los obesos estudiados presentaron cifras de triglicéridos superiores a 110 mg/dL frente al 14,6% que presentaban cifras por encima de los 150 mg/dL.

Comentarios: En este grupo de niños y adolescentes obesos, existe una gran variabilidad en la prevalencia de SM según los criterios de definición utilizados. Los propuestos por De Ferranti, Weiss y Cook sugieren una alta prevalencia de SM en esta población, mientras que los propuestos por la IDF la estiman del 22,5%. El SM está ya presente en el 13,2% de los niños obesos con edad inferior a los 10 años, lo que enfatiza la necesidad de estudios que precisen los puntos de corte más adecuados de los factores de riesgo que componen el SM en la población infantil.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE BURKITT EN SIERRA LEONA

Cruz O¹, San Román M², Clapés M², Aguiló F³, Mora J¹, Tuset E⁴, Cusí V⁵, Vilallonga M⁶, Jiménez R⁷, Cruz M⁸

¹Servicio de Oncología, Hospital San Juan de Dios de Esplugues-Barcelona HSJDBC. ²Fundación San Juan de Dios de Esplugues-Barcelona-Servicio de Pediatría Saint John of God Hospital-SJGH, Mabessenneh (Sierra Leone). ³Director del programa de Hermanamiento con SJGH, Orden Hospitalaria San Juan de Dios de Barcelona, ⁴Servicio de Hematología, HSJDBC; ⁵Servicio de Anatomía Patológica HSJDBC. ⁶Servicio de Farmacia HSJDBC. ⁷Catedrático de Pediatría-Director de Docencia-HSJDBC. ⁸Catedrático de Pediatría-Profesor emérito de la UB

Introducción: El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma de alto grado de células B, endémico en las regiones de África ecuatorial. Sierra Leona es un país extremadamente pobre que se sitúa en este "cinturón", donde el LB constituye el 50% de las neoplasias infantiles. En países del tercer mundo el diagnóstico y el tratamiento del LB deben adaptarse a la situación sanitaria. Tras la guerra civil, el HSJDBC comenzó un programa de hermanamiento con el SJGH para fomentar la recuperación del hospital y el desarrollo de programas sanitarios.

Objetivos: Valorar la aplicabilidad y eficacia de la monoterapia con ciclofosfamida en pacientes pediátricos con LB en Sierra Leona.

Pacientes y Métodos: Estudio prospectivo. Se incluyen todos los pacientes ingresados en el SJGH, desde julio-2005 hasta febrero-2008, con el diagnóstico de LB. Siempre que es posible se realiza biopsia del tumor en la localización más accesible (mediante pistola, PAAF o citología de derrames), así como examen de médula ósea y citología de LCR. Los exámenes complementarios incluyen la determinación de hemoglobina, recuento y diferencial leucocitario, prueba de malaria, ELISA para HIV, Rx simple de zonas tumorales, tórax y abdomen, ecografía abdominal. Para estadio se utilizó la clasificación de St. Jude. El protocolo de tratamiento con ciclofosfamida oral se adaptó de experiencias previas (Burkitt DP, Ziegler JL, Hesseling PB). El tratamiento se inicia de forma empírica, ya que las muestras de tumor se analizan posteriormente en el HSJDBC. El tratamiento consiste en Ciclofosfamida (40 mg/Kg en monoterapia oral, salvo la primera dosis que es intravenosa), de forma semanal por 3 dosis, seguida de tres dosis quincenales. Desde junio-2006 se administra terapia intratecal (Metotrexate, Hidrocortisona) una vez por semana, las primeras tres semanas, junto con pulsos de prednisona con cada ciclofosfamida.

Resultados: Se analizan 62 pacientes incluidos por sospecha clínica de LB, 40 varones (64,3%) y 22 niñas. La edad media fue 7,2 ± 3 años (3 a 17 años). El estadio fue principalmente clínico, con 26 pacientes en estadio II (41,9%), 30 pacientes estadio III (48,4%), y 6 pacientes estadio IV (9,7%). En 29 pacientes se consiguió muestra tumoral

(45,2%), confirmando el diagnóstico en 21 pacientes biopsiados. Se alcanzó una remisión completa clínica (RC) en el 26,6% de los pacientes, parcial (RP) en el 46,8%, sin respuesta o muerte precoz en 26,6%. Un total de 29 niños han fallecido (46,7%), 20% de estadio II, 38,1% estadio III, 62,5% estadio IV (supone un 61% de mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada). La mayoría de los pacientes en RC no han acudido a seguimiento posterior. En la mayoría de los casos el tratamiento fue bien tolerado.

Conclusiones: 1) la mayoría de los pacientes consulta con enfermedad clínicamente avanzada; 2) la falta de recursos impide un estadiaje exacto; 3) el protocolo tiene malos resultados en los estadios avanzados; 4) Conseguir un adecuado seguimiento definirá con más exactitud el impacto del tratamiento y; 5) debemos reforzar el programa, para lograr un diagnóstico más precoz, confirmar la evolución clínica y confirmar las remisiones clínicas.

Referencias

1. Kazembe P, Hesseling PB, Griffi n BE. Long term survival of children with Burkitt lymphoma in Malawi after Cyclophosphamide monotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 23-5.
2. Hesseling P, Broadhead R, Mansvelt E et al. The 2000 Burkitt lymphoma trial in Malawi. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 245-50.

PROTOCOLO DE ESTUDIO EN NIÑOS INMIGRANTES

Fumadó V

Unitat de Patologia Importada. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona

En las últimas décadas, la movilización demográfica ha aumentado, las migraciones debidas a las guerras y a la pobreza de algunos países, son las causas más frecuentes de movimientos de personas hacia otros países. La perspectiva actual no parece indicar que el problema en los países de origen, se vaya a solucionar de forma inmediata.

Además cambios socioculturales acontecidos en nuestra sociedad y una mejor organización, han hecho que las adopciones internacionales aumenten en los últimos años, siendo la procedencia de estos niños en su mayoría, de países menos favorecidos económicamente y situados en el trópico o subtropical.

Por estos motivos, cada vez con más frecuencia el pediatra puede encontrarse delante de enfermedades infecciosas importadas, que deberá orientar adecuadamente lo más precozmente posible. Además se encontrará ante pacientes con antecedentes desconocidos, que provienen de países donde enfermedades infecciosas de distribución mundial son mucho más prevalentes que en nuestro entorno, y ante niños que pro-

bablemente no han recibido las inmunizaciones habituales y obligatorias en nuestro país, o pueden haber recibido otras.

El examen de salud en el niño inmigrante

En ocasiones la elaboración de una buena historia clínica puede estar dificultada por la comunicación y la percepción cultural diferente de la enfermedad.

Además de los datos de filiación habituales será importante hacer constar:

- El país de origen.
- La fecha que abandonó el país de origen.
- La fecha del último viaje a su país de origen.
- Tipo de lactancia y duración.
- Calendario vacunal, comprobando si se administró BCG (por cicatriz en el deltoides), antihepatitis B, y si se administró triple vírica o sólo vacuna anti-sarampión.

En la exploración física por aparatos tendrá especial relevancia:

- La valoración del estado nutricional, desarrollo ponderal y la dentición.
- La exploración cutánea.
- La exploración de mucosas.
- La búsqueda de adenopatías o nódulos cutáneos.
- La exploración abdominal para descartar visceromegalias.
- La exploración cardiorespiratoria.
- El desarrollo psicomotor y cognitivo.

Las determinaciones de laboratorio variarán si el niño está asintomático o sintomático.

Cribaje de laboratorio en niños asintomáticos

- Hemograma.
- Recuento y fórmula.
- Estudio del Fe.
- Ca, P, FA.
- Estudio de hemoglobinas (según el país de origen).
- Bioquímica básica (funcionalismo renal y hepático).
- PPD.
- Rx torax (si PPD positivo).
- Serologías hepatitis B y C.
- Serología luética y toxoplasma.
- Serología HIV.
- Serología Chagas (si procede de áreas endémicas).
- Gota gruesa y extensión fina (si el niño hace menos de un año que está fuera de una zona endémica y/o fiebre).
- Parásitos en heces (3 muestras de días diferentes).
- Sedimento (parásitos en orina), si viene de zona endémica de esquistosomiasis y presenta hematuria.
- Coprocultivo (en caso de diarrea).
- TSH, T4, y fenilalanina.

El examen médico de los niños inmigrantes (incluyo a los niños adoptados) debe ir orientado a detectar otros procesos, además de la búsqueda sistemática de enfermedades

infecciosas. Por lo que se deben practicar exploraciones ópticas y auditivas, y valorar el estado nutricional y el desarrollo psicomotor del niño.

Bibliografía

1. Schulpen TW. Migration and child health: the Dutch experience. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 351-6.
2. Hendrick KM. Nutritional assessment. In: *Manual of pediatric nutrition*. 2nd ed. Toronto: BC Decker Inc. 1990: 1-58.
3. Hostetter MK. Infectious Diseases in Internationally Adopted Children: Findings in Children from China, Russia, and Eastern Europe. In: *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Ed. Mosby 1999 vol.14: 147-161.
4. McCracken GH jr: *Pediatric Infectious Disease Journal newsletter*. *Pediatr Infect Dis J* 14: 926A, 1995.
5. Stolfus R.J., Dreyfuss M.L. Guides for the use of Iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. INACG/WHO/UNICEF Ed. ILSI Press 1998.
6. Erhardt L. *Sickle Cell Disease. Diagnosis, management, education and research*. Saint Louis: CV Mosby, 1973.
7. Hostetter MK, Iverson S, Thomas WE, et al: Prospective medical evaluation of internationally adopted children. *N Engl J Med* 325: 479-485, 1991.
8. Mahoney FB: Hepatitis B virus, in Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of pediatric Infectious Diseases*. New York, Churcill Livingstone, 1997, p. 1197.
9. Antal, G.M. 1979. Present status of therapy and serodiagnosis of syphilis. WHO document WHO/VDT/Res 70: 359.
10. Maldonado YA: Epidemiology of HIV infection in children and adolescents, in Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York, Churchill Livingstone, 1997, p. 739.
11. Dolin PJ, Racigione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO* 1994; 72: 213-20.
12. Starke JR, Correa AG: Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 14: 455-70, 1995.
13. Nelson JD: 1996-1997 *Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. Baltimore, Md, Williams & Wilkis, 1997, p 67.

ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCÓCICA EN EL SIGLO XXI: NUESTRA EXPERIENCIA

García García JJ, Cruz Hernández M, Jiménez González R
Unidad de Infectología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona

La enfermedad invasiva neumocócica (EIN) causada por serotipos vacunales (SV) ha disminuido tras la universalización de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (7v-PnC), si bien estudios recientes alertan acerca del aumento de casos de EIN producidos por serotipos no vacunales (SNV). Asimismo, se han descrito cambios paralelos en el estado de portador nasofaríngeo neumocócico, con un aumento de los SNV en su distribución. En nuestro país exis-

te poca información sobre la incidencia actual y la distribución de serotipos responsables de la EIN y del estado de portador tras la introducción de la 7v-PnC en el año 2001, así como acerca de las tasas de inmunización con dicha vacuna. En todo caso las tasas son inferiores al 50% de los niños menores de 5 años.

La incidencia de EIN ha aumentado en los últimos años de forma que ha pasado de 32,4 a 51,3 episodios/100.000 niños menores de 2 años (un incremento del 37%); y de 11,3 a 26,5 episodios/100.000 niños 2-4 años (un incremento del 57%). En la actualidad la forma predominante de EIN en nuestro medio es la neumonía, principalmente el empiema, estando implicado en la producción del mismo fundamentalmente el serotipo 1. La incidencia de neumonía/empiema ha aumentado de 3,6 a 15,1 episodios/100.000 niños < 5 años.

La mayor parte de los casos de EIN están producidos por SNV, de forma que los SNV representan el 72% frente al 38% que representaban anteriormente. Los serotipos más prevalentes actualmente son el 1(22,7%), el 19A(19,6%), el 14(9,3%) y el 5(8,2%). De ellos sólo el 14 es un SV.

En cuanto a la contribución de las técnicas de biología molecular al incremento del diagnóstico etiológico en los empiemas, se ha pasado de un 21,6% a un 42,1% gracias a la PCR para *S. pneumoniae* en líquido pleural y en plasma. La detección antigénica neumocócica en orina no tiene valor en pediatría pero su aplicación directa en líquido pleural muestra una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 100% en relación a la PCR.

Existe una gran diferencia de sensibilidad a la penicilina entre los SV y los SNV. Así, los SV muestran una sensibilidad disminuida a la penicilina en el 59% de los casos por un 20% de los SNV.

La tasa de portadores de neumococo en los menores de 6 años es del 19,3%, con una frecuencia mayor en los menores de dos años. La distribución de los serotipos implicados en el estado de portador es diferente de la de los causantes de EIN, siendo los más prevalentes el 19F (13,7%), el 6A (10,5%), el 23F (6,3%) y el 19A (3%), con una mayor presencia de serotipos distintos en relación a la EIN.

De los estudios realizados en nuestro hospital podemos concluir que, lejos de disminuir, la EIN continúa siendo una enfermedad con elevada incidencia en nuestra población pediátrica debido a un aumento de la EIN producida por un sobrecrecimiento de clones de SNV previamente establecidos en nuestro medio. Este incremento está asociado a cambios en la presentación clínica, de forma que la neumonía es en la actualidad la forma clínica predominante de EIN, destacando un alto porcentaje de neumonía complicada con empiema y una disminución en la resistencia a la penicilina. Los SNV son responsables de la mayoría de los casos de EIN; este hecho debe tenerse en cuenta en la formulación de nuevas vacunas conjugadas.

 JUNIO/JULIO 2008

1-30 de Junio 2008

Emergency Medicine: An Evidence-Based Approach for Improving Outcomes
Sarasota, FL, United States

2-4 de Junio 2008

Perinatal Medicine 2008
Harrogate, England, United Kingdom

6-8 de Junio 2008

45th Annual Teaching Conference Pediatrics for the Practitioner
San Antonio, TX, United States

8-12 de Junio 2008

6th International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases, ISPPD-6
Reykjavik, Iceland

9-19 de Junio 2008

Seminar on Legal-Medical Issues
Monte Carlo, Monaco

9-12 de Junio 2008

Pediatric Infectious Update
Hilton Head Island, SC, United States

9-13 de Junio 2008

Primary Care Pediatric Conference (formerly Acute Care Pediatrics for the Primary Care Practitioner)
Houston, TX, United States

10-12 de Junio 2008

The 1st International Congress of Infection in Transplantation and Cancer
Tehran, Iran

12-15 de Junio 2008

Food As Medicine
Baltimore, MD, United States

13-14 de Junio 2008

AAOS/POSNA Surgical Techniques for Managing Pediatric Orthopaedic Sports Injuries
Rosemont, IL, United States

13 de Junio 2008

Séminaire de Dermatologie Pédiatrique de l'Hôpital Necker Enfants Malades
Paris, France

16- 27 de Junio 2008

Infectious Disease Update
Harwich, England, United Kingdom

19-22 de Junio 2008

PPC Sports Medicine Course
Vancouver, BC, Canada

19-21 de Junio 2008

Pan African Urological Surgeon's Association (PAUSA)
Sharm El-Sheikh, Egypt

19-21 de Junio 2008

NHS 2008 - Beyond Newborn Hearing Screening: Infant and Childhood Hearing in Science and Clinical Practice
Cernobbio, Italy

19-21 de Junio 2008

9th International Fetal Cardiology Symposium
Nice, France

20-21 de Junio 2008

Evidence vs Experience in Neonatal Practices Fifth Annual CME Conference
Chicago, IL, United States

21-25 de Junio 2008

Prep The Course
Indianapolis, IN, United States

22-24 de Junio 2008

The International Conference on Chronic Ventilated Patients. Under the auspices of Reuth Medical Center
Tel Aviv, Israel

23-24 de Junio 2008

Clinical Trials: ICH GCP meeting
Kiev, Ukraine

26-26 de Junio 2008

Management of Obesity
Norwich, England, United Kingdom

12-19 de Julio 2008

Seminar on Legal-Medical Issues
Vancouver, BC, Canada

12-15 de Julio 2008

Brain Development and Learning: Making Sense of Science
Vancouver, BC, Canada

XXIX Reunión

GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA

2-3 de Mayo de 2008

BARCELONA

Conferencia extraordinaria

El olivo en la cultura mediterránea

Prof. Manuel Bueno

Catedrático de Pediatría. Profesor Emérito de la Universidad de Zaragoza

El olivo en la cultura mediterránea

Prof. Manuel Bueno

Catedrático de Pediatría. Profesor Emérito de la Universidad de Zaragoza

ALGUNOS DATOS HISTÓRICOS

Como escribe Mataix, el aceite de oliva y el Mediterráneo son términos inevitablemente asociados. Dentro del conjunto de especies vegetales que ha importado el Mediterráneo, el olivo y, antes, su variedad silvestre, el acebuche (*oleastrum* para los romanos) han sido con diferencia los más prevalentes.

El olivo es un árbol oleáceo originario de *Oriente Medio*, con tronco retorcido, copa ancha y ramosa. Sus hojas son verdes y por el envés blanquecinas (“plateado Jaén”) y su flor es menuda. Se ramifica a escasa altura y sus ramas tienden a dispersarse. Requiere mucho sol y huye de la humedad. El suelo debe ser profundo y seco. Se trata de un árbol poco exigente que tarda en formarse y que llega a ser centenario. Sus labores son estacionarias por lo que no requiere una dedicación completa de los agricultores.

Su difusión es muy discutida, pero parece que veinticinco siglos antes de Cristo existe una mención en una tableta de barro cocido aparecida en *Creta*. Como con otros tantos bienes de la época, fueron los fenicios los que iniciaron su comercio marítimo y los que lo importaron a la península ibérica. Ezequiel en los libros bíblicos menciona la llegada a la ciudad fenicia de Tiro del aceite, trigo, cebada y miel procedentes de Israel. En el *Deuteronomio* en el pasaje de “Las tentaciones de la tierra prometida” se describe nítidamente un paisaje mediterráneo: “Pues Yaveh, tu Dios, te conduce a una tierra buena, tierra de torrentes, de fuentes y hontanares que manan en los valles y en las montañas, tierra de trigo y de cebada, de viñas, higueras y granados, tierra de olivares, de aceite y de miel, tierra donde el pan que comas no te será racionado y donde no carecerás de nada”.

El olivo ha sido elevado por las civilizaciones antiguas al rango de **árbol sagrado**; los reyes con sus hojas y ramas se coronaban; también los atletas vencedores recibían este trofeo para distinguirlos, así como en otros casos para proteger su anatomía durante las justas deportivas; también se

utilizó pronto para el cuidado y embellecimiento del cuerpo, para alumbrado religioso o para la unción de reyes y sacerdotes.

Los *Evangelios* citan al olivo y a su fruto de manera destacada. Tales son los pasajes de la parábola del “Buen samaritano” (Fig. 1) que utiliza el “bálsamo samaritano” para curar las heridas del apaleado; o la vigilia de Jesús en el Huerto de los Olivos. Previamente, el olivo está glosado en los libros sagrados de Jueces, Génesis, Eclesiástico, Jeremías, Romanos, Reyes y Job.

Los fenicios difundieron el olivo por la *península Helénica e islas griegas*; en el siglo IV a. de C. Atenea, la diosa virgen “tocó la Acrópolis con su lanza y produjo el olivo, fuente del aceite para iluminar, cocinar y perfumarse. Los atenienses entusiasmados con el invento de Atenea la eligieron como protectora de la ciudad”. A continuación se promulgan decretos regulando la plantación de olivos. Los griegos alimentaron a sus tropas con aceitunas. Desde Grecia pasó el olivo a la *Península Itálica* en la primera mitad del siglo VII a. de C. Extendiéndose desde el sur hacia el norte, alcanzando su mayor expansión durante el Imperio Romano (Italia, Francia, etc.).

El olivo llegó a la *Península Ibérica* con los fenicios hacia el año 1050 a. de C., pero su cultivo se expandió con los romanos, como lo demuestran las monedas acuñadas por el emperador Adriano con una rama de olivo y la leyenda *Hispania*. En el siglo XII *Al-Andalus* es una región de gran riqueza olivarera, especialmente Córdoba, Sevilla y Jaén. El aceite de oliva fue la grasa por excelencia, siendo muy importantes su cultivo y explotación. Los diferentes tipos de aceites fueron muy apreciados y sus técnicas de obtención en almazaras o molino no fueron muy diferentes a las de tiempos relativamente recientes.

Con la llegada de los árabes se introdujeron nuevos hábitos y especialmente en el Sur se asistió a la aparición de nuevas denominaciones en el olivar, como *aceituna*, *aceite* o *acebuche*.



Figura 1. El buen samaritano. Códice Aureo. El Escorial.

El aceite figura sin excepción en las recetas de Apicio, así como en artes culinarios, como son los adobos de pescados y legumbres.

En la *Edad Media* la presencia del aceite figura en los recetarios, pero no así en la alta cocina. Mayores implicaciones tiene en las prácticas religiosas (lámparas votivas, utilización en la Cuaresma en lugar de la manteca).

Con el *Renacimiento* alcanza un gran desarrollo el arte culinario. Con posterioridad su valor nutritivo fue conocido cada vez de forma más científica y los usos medicinales prescribiéndose de forma más racional. El descubrimiento de la electricidad limitó esta aplicación, hasta hacerla prácticamente desaparecer.

EL ACEITE DE OLIVA EN EL ARTE

1. Pintura

La Agonía de Jesús en Getsemaní (Monte de los Olivos) ha sido representada por diversos pintores; entre estas interpretaciones merece citarse el óleo de Giovanni di Paolo que data de 1482 y que se conserva en el Museo del Vaticano; otra bella expresión se debe al Veronese (1580) (Fig. 2); el original dibujo del Monte de los Olivos de Zua-



Figura 2. Cristo en el Huerto de los Olivos (1580). Paolo Caliari "el Veronés". Pinacoteca de Brera (Milán).

llardo (1585) da todo el protagonismo al olivar. En esta breve relación no puede faltar la excepcional contribución al tema de Diego Velázquez con su "Vieja friendo huevos" (1618). Aún se conservan dos olivos de la época de Jesús en el Monte de los Olivos, uno de los cuales ha sido representado por el pintor Vasili Polenov (1882) y puede admirarse en la Tretyakov Gallery de Moscú. Van Gogh aprovechó su larga estancia en la Provenza para dejar algunos cuadros memorables, como es, el "Bosque de Olivos" que se conserva en el Ámsterdam Museum. Debo mencionar con toda justicia una larga lista de pintores jiennenses que han representado los olivos de forma magistral (Rufino Martos, Higuera, Miguel Viribay, Cobo y un largo etcétera).

2. El aceite que todo mal quita

Las propiedades curativas del aceite en sus diversas preparaciones (emplastos, bálsamos, purgativos, ungüentos) han sido tratadas de forma extensiva desde la antigüedad hasta nuestros días. Una mención especial para el pasaje de El Quijote a propósito del aceite de Aparicio: "...hicieron traer aceite de Aparicio para curar a Don Quijote de los arañazos que los gatos le hicieron en el cuerpo".

El aceite de Aparicio era una preparación medicinal inventada en el siglo XVI por Aparicio de Zubiría y cuyo ingrediente principal era el hipérico.

El aceite sagrado y la fe como remedio está ya recogido en la Epístola del Apóstol Santiago en la que llama a los presbíteros de la Iglesia para que "oren sobre él y lo unjan con óleo en el nombre del Señor". El aceite es fundamental en los Sacramentos en sus dos modalidades: Santo Crisma (mezclado con bálsamo) y en la Extremaunción. En el Éxodo, Yahvé se dirige a Moisés diciéndole: "Toma aromas:

quinientos siclos de mirra de primera; la mitad, es decir doscientos cincuenta siclos de cinamomo aromático y doscientos cincuenta siclos de caña aromática; quinientos siclos de casia según el peso del siclo del santuario y un *hin* de aceite de oliva”. Esta fórmula era para obtener un aceite para la unción sagrada.

3. El aceite en la poesía

Las alusiones al olivo y a su fruto son muy abundantes en la poesía. He elegido a modo de ejemplos los siguientes versos por su belleza:

*“La niña del bello rostro
está cogiendo aceituna.
El viento galán de torres
la prende por la cintura”*

Arbolé, Arbolé. Federico García Lorca
(Fuente Vaqueros, 1898-Víznar, 1936)

*“Andaluces de Jaén,
aceituneros altivos,
decidme en el alma ¿quién,
quién levantó los olivos?
No los levantó la nada
ni el dinero, ni el señor,
sino la tierra callada,
el trabajo y el sudor”*

Aceituneros. Miguel Hernández
(Orihuela, 1910-Alicante, 1942)

*“Sobre el olivar,
Se vió a la lechuza
volar y volar.
Campo, campo, campo.
Entre los olivos
los cortijos blancos.
La encina negra,
a medio camino
de Úbeda a Baeza.”*

Apuntes. Antonio Machado
(Sevilla, 1875-Collioure, 1939)

*“¡Viejos olivos sedientos
bajo el claro sol del día,
olivares polvorientos
del campo de Andalucía!
¡El campo andaluz peinado
por el sol canicular,
de loma en loma rayado
de olivar y de olivar!”*

Los Olivos. Antonio Machado
(Sevilla, 1875-Collioure, 1939)

*Cádiz, salada claridad... Granada
agua oculta que llora.
Romana y mora, Córdoba callada
Málaga cantaora
Almería dorada...
Plateado Jaén... Huelva: a la orilla
de las Tres Carabelas
Y Sevilla.*

Andalucía. Manuel Machado
(Sevilla, 1874-Madrid, 1947)

También la prosa se ha ocupado en diferentes épocas de dar protagonismo al olivar. Por citar un solo ejemplo, recuerdo el reciente éxito de la escritora Christine Aziz con su novela “Los lectores del país de las aceitunas” situada en el año 2030 en un mundo donde los países han sido sustituidos por las multinacionales y los ciudadanos han pasado a ser meros empleados de un mecanismo de producción infernal y en donde ha desaparecido todo atisbo de cultura (libros, música). La protagonista que habita en el País de las Aceitunas consigue tener acceso a la lectura y con ello desarrollará sus ansias de justicia y libertad.

4. El aceite en el refranero popular

Las alusiones a las propiedades curativas del aceite no podían faltar en el rico refranero popular español. A título de ejemplos cito tres suficientemente expresivos:

*“Aceite de oliva todo mal quita”
“Aceite y vino, bálsamo divino”
“Con aceite del candil curar grandes males ví”.*

EL OLIVAR EN EL MEDITERRÁNEO

1. Cultivo y elaboración

El olivo (*Olea europaea* L.) es uno de los 29 miembros de la familia botánica *Oleaceae*, que incluye, entre otros, la *Olea* (olivo), *Jasminum* (jasmín), *Syringa* (lilo) y *Fraxinus* (fresno). Dentro del género *Olea* que tiene más de 30 especies, se encuentra nuestro protagonista que es el único que produce frutos comestibles. El número de variedades cultivadas de almazara (molino) y de mesa es amplio.

Entre las variedades **italianas** de almazara destacan: Frantoio (Toscana), Leccinno, Maurino, Moraiolo y Pendolino. Entre las variedades de mesa deben citarse: Ascolana, Nocellara y Uovo di Piccione.

Las variedades **francesas** de almazara más importantes son las Cailletier, Oliviere y Pendoulier, siendo la Picholine apta para almazara y mesa.

En **Portugal** las variedades de almazara a recordar son las Mora, Picual, Verdeal y Alentejana; las de mesa más utilizadas son las variedades Azetoneira, Gordal y Hojiblanca.

En **España** se han llegado a clasificar hasta 262 cultivares diferentes. Entre los de almazara, citando en orden de

mayor a menor importancia, destacan Picual (Jaén, norte de Granada y este de Córdoba), Cornicabra (Extremadura, Castilla-La Mancha), Hojiblanca (Córdoba, Loja y Antequera), Lechín de Sevilla, Verdial de Badajoz, Empeltre (Valle del Ebro) y Arbequina (Cataluña y Baleares). Entre las variedades de mesa destacan Manzanilla de Sevilla y Gordial de Sevilla, aunque la Hojiblanca también puede utilizarse en esta aplicación.

Dentro de la Unión Europea (año 1996) España es el país máximo productor con un total de 2.156.766 Has, seguida de Italia con 1.141.330 Has, Portugal 316.000 Has y Francia 20.000 Has. No mencionamos otros países mediterráneos, como Grecia al no formar parte del Grupo Latino de Pediatría, que ocuparía un lugar intermedio en la anterior relación.

La aceituna Picual es la que tiene un mayor contenido en ácido oléico (77%) seguida por la Hojiblanca (73%) y por la Arbequina (64%).

La palabra **almazara** proviene del árabe y significa “lugar donde se exprime” (en referencia al fruto del olivo). Algunos autores afirman que Getsemaní es el equivalente en hebreo.

La recolección de la aceituna es la operación en la que se consumen más recursos económicos. En muchas zonas, sobretudo en plantaciones pequeñas, todavía se realiza manualmente, ya que la recolección mecanizada se limita a las grandes plantaciones intensivas o no. La época de la recolección es la invernal, a partir del mes de diciembre. El fruto se recoge mediante las técnicas de vareo, ordeño y, recientemente, con vibradores mecánicos. Las aceitunas se recogen en lienzos de donde se depositan en los medios mecánicos de transporte que las conducirán a la almazara o molino. A partir de este momento y hasta obtener el zumo del fruto (aceite) se pasa por las siguientes fases: figura 3.

2. Tipos y calidad de aceites de oliva

La calidad del aceite de oliva no es única, dependiendo de una serie de aspectos que van desde la reglamentación, cualidades sensoriales y valores nutricional y terapéutico (Fig. 4).

El **Aceite de Oliva Virgen** es el obtenido únicamente por procedimientos mecánicos u otros procedimientos físicos, en condiciones térmicas que no impliquen la alteración del aceite y que no hayan tenido más tratamiento que el lavado, decantación, centrifugación y filtrado.

El **Aceite de Oliva Virgen Extra** debe tener un sabor irreprochable con valoración organoléptica igual o superior a 6,5 puntos y una acidez menor de 1°.

Aceite de Oliva Virgen corriente debe tener buen sabor, con puntuación organoléptica igual o superior a 3,5 puntos y una acidez igual o menor a 3,3°.

Los sistemas mecanizados actuales han simplificado la elaboración del aceite en el molino, convertido casi en un

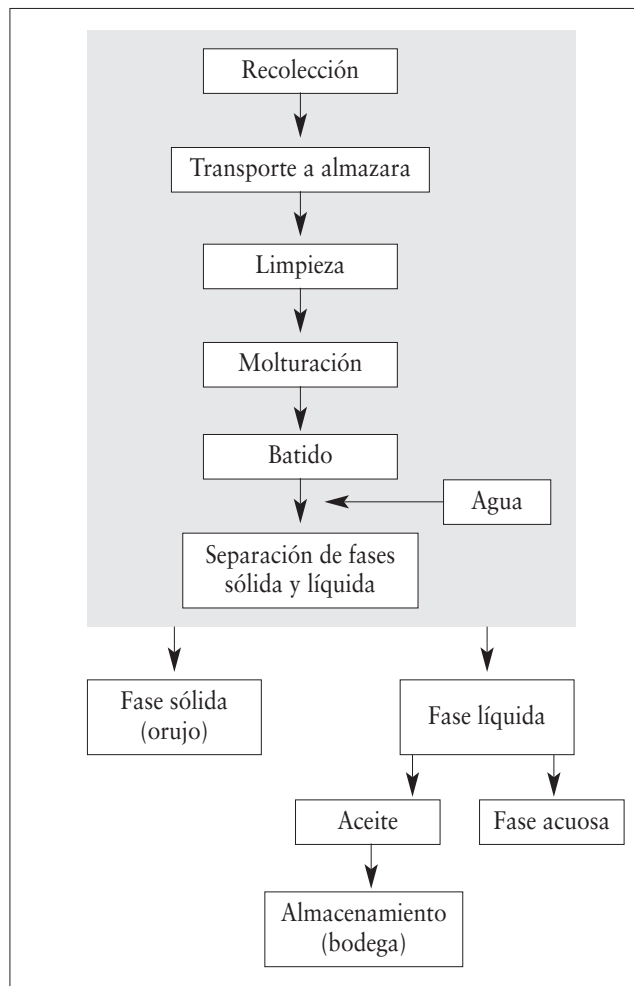


Figura 3. Tomada de Mataix.

laboratorio, donde todas las etapas, prácticamente, se diseñan en ordenador y posteriormente se desarrollan en los distintos sistemas mecanizados, hasta su almacenamiento en depósitos de acero inoxidable.

Las almazaras, además, disponen de instalaciones propias para la eliminación o almacenamiento de subproductos o residuos (tolvas de alperujo, balsas de alpechín) o, alternativamente, depuradoras. También se dispone de una sala de producir calor que se alimenta de orujillo o hueso de aceituna.

3. Comercialización

La socioeconomía del olivar y del aceite de oliva es un tema de gran complejidad. El patrimonio oleícola mundial se estima en unos nueve millones de hectáreas de olivar y en, aproximadamente, 900 millones de olivos, de los que el 98,7% se encuentran ubicados en la Cuenca del Mediterráneo.

Los mayores países productores, como se ha referido con anterioridad, son España e Italia. Concretamente Espa-

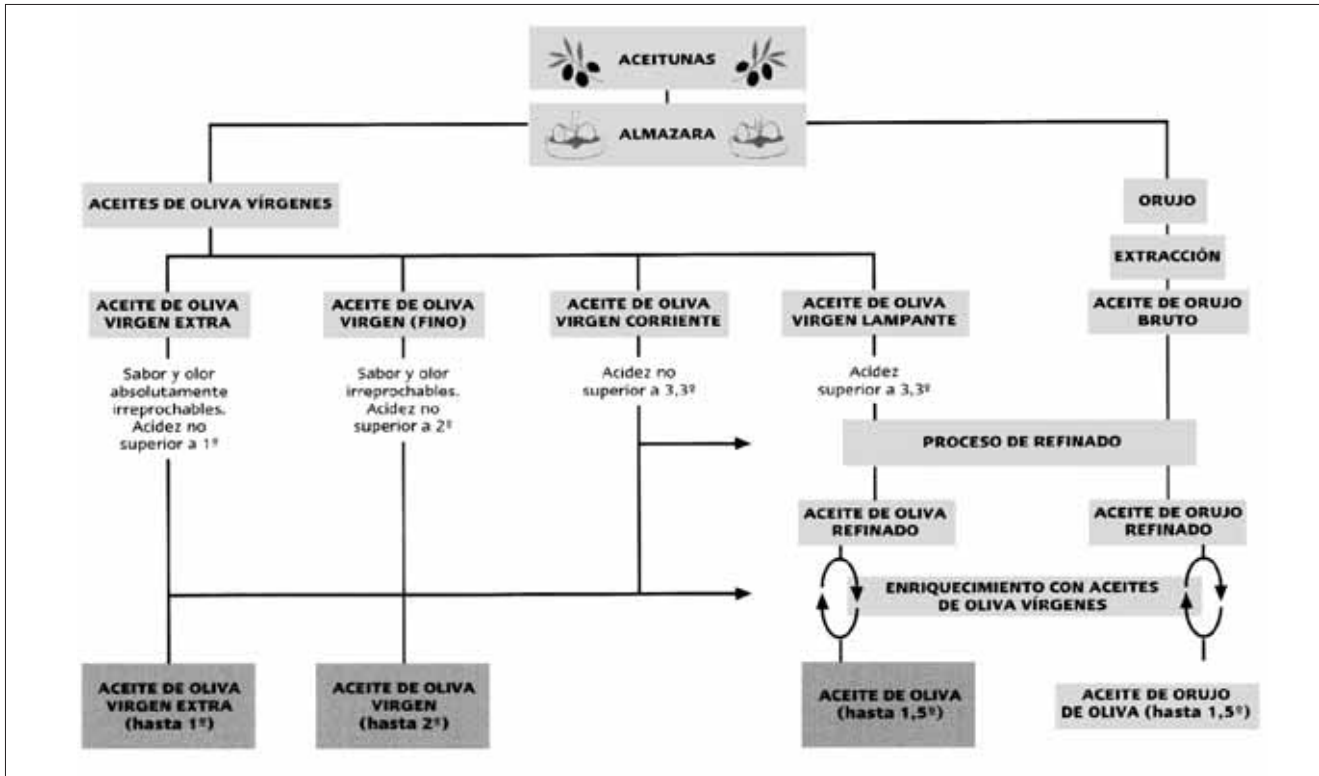


Figura 4. Tomada de Uceda.

ña aporta en torno a los 300 millones de olivos, ocupando el primer lugar mundial, tanto en superficie como en número de olivos.

La tendencia creciente en la producción de aceites de oliva y los intercambios mundiales exigen una legislación adecuada, ya que, por citar un solo ejemplo, la Unión Europea (UE) aporta las tres cuartas partes de la producción mundial.

No es objeto de esta presentación analizar en profundidad un tema que requiere la colaboración de expertos en la materia.

ACEITE DE OLIVA Y SALUD

El aceite de oliva está mayoritariamente (97-99%) compuesto por triglicéridos (**fracción saponificable**) y una fracción minoritaria (**fracción insaponificable**), constituida por una serie de sustancias responsables de aromas, gusto, color y algunos nutrientes (vitaminas E y A y compuestos fenólicos). La fracción saponificable del aceite de oliva de la variedad picual se reparte en un 79% de ácido oleico, un 6% de ácidos grasos poliinsaturados y un 15% de ácidos grasos saturados.

En el momento actual el mundo desarrollado está afligido por un número creciente de las denominadas enfermedades degenerativas, que de acuerdo con Grande Covián, se caracterizan por estar relacionadas con la dieta que con-

sumimos y por el estilo de vida sedentario, por afectar a personas de mediana edad y de edades más avanzadas y por expresarse clínicamente como aterosclerosis, diabetes mellitus, obesidad y ciertas neoplasias.

Uno de los mensajes de los expertos en nutrición y salud pública es la recomendación de dietas cardiosaludables. La dieta mediterránea es uno de los mejores ejemplos en este sentido. De nuevo encontramos un vínculo estrecho entre la cultura mediterránea y la alimentación. La pirámide guía de los alimentos americana ya prevee la recomendación del aceite de oliva. Las modificaciones en la cantidad de grasa de la dieta y, sobretudo, en la calidad con un predominio de ácidos grasos monoinsaturados más poliinsaturados (al menos 2/3), sobre los saturados, ha demostrado en estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos su bondad sobre el número y gravedad de las enfermedades anteriormente citadas.

El ácido oléico del aceite de oliva es un ácido graso monoinsaturado con 18 carbonos y un doble enlace, faltándole dos hidrógenos para una saturación total de su molécula. Su valor energético es de 9 kcal/g similar al de otros aceites, pero sus funciones específicas de membrana y en la biosíntesis de eicosanoides lo hacen fundamental, particularmente como modulador de las series poliinsaturadas $\omega 3$ y $\omega 6$. Especial interés tiene la fritura ya que favorece una relación correcta saturados/monoinsaturados/poliinsatura-

dos, originando alimentos más equilibrados y más cardio-saludables.

ACEITE DE OLIVA EN LA COCINA POPULAR/TRADICIONAL, EN EL TURISMO Y EN LA MODA

El número de platos típicos y recetas detalladas de los países impregnados de la cultura mediterránea es de notable amplitud.

No me resisto a citar un libro de recetas especial. Me refiero al sorprendente e inefable “Notas de cocina” del gran ¡Leonardo da Vinci!. Es conocida en su biografía su experiencia restauradora en el establecimiento del Ponte Vecchio de Florencia “Los tres caracoles” donde, tras la misteriosa muerte por envenenamiento de todos sus cocineros durante la primavera de 1473, es puesto Leonardo a cargo de la cocina de la taberna. Como jefe de cocineros emprende la tarea de “civilizar” el plato principal del local: polenta servida con trozos de carne. El maestro sustituye el plato por diminutas porciones de manjares exquisitos sobre pequeños trozos de polenta tallados. El rechazo de la clientela por esta “*nouvelle cuisine*” alcanzó tales dimensiones que tuvo que huir para salvar su vida y refugiarse felizmente, de nuevo, en el taller de pintura de su maestro Verrocchio. Naturalmente que en su recetario incluido en el Codex Romanoff incluye diversos platos en los que utiliza el aceite de oliva.

Para finalizar esta exposición no quiero omitir la interesante nueva experiencia de fomentar el turismo por las rutas del olivar, en donde el viajero puede adentrarse en el bello paisaje del “mar de olivos” de mi lugar de origen Jaén,

alternando con la sierra de Segura y conociendo las casas de comidas tradicionales que son una maravilla.

¡Ah! Olvidaba comentar que recientemente se ha incorporado nuestro aceite y su envasado a la Pasarela Cibeles con una muestra de diseños en el etiquetado y en los envases espectacular.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. José Mataix Verdú, Catedrático de Fisiología de la Universidad de Granada y Presidente de Honor de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.

A mis amigos del Grupo Latino de Pediatría presentes y ausentes.

A mis orígenes familiares y a mi inolvidable olivarera Mercedes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aziz CH. Los lectores del país de las aceitunas. Madrid: Maveva; 2005
2. Da Vinci L. Notas de cocina de Leonardo da Vinci. Madrid: Temas de Hoy; 1993.
3. García-Lorca F. Obras Completas. Madrid: Aguilar; 1962.
4. Grande-Covián F. Nutrición y sociedad. Oviedo, Colección: Libro-Homenaje. Caja de Ahorros de Asturias; 1984
5. Jurado A. Aceite de Oliva todo mal quita. (Desde la antigüedad, hasta hoy). Madrid: C y G Comunicaciones Gráficas; 2005.
6. Machado A. Poesías completas. Madrid: Espasa-Calpe; 1982.
7. Mataix J. Aceite de Oliva Virgen: nuestro patrimonio alimentario. Tomos 1 y 2. Granada. Universidad de Granada; 2001.
8. Pemán JM. Andalucía. Barcelona: Destino; 1958.