

Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana. Cuba.

INTERVENCIÓN DIETOTERAPÉUTICA EN LA CITOPATÍA MITOCONDRIAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Mabel Cillero Romo,¹ Ligia María Marcos Plasencia,^{2¶§} Martha Beatriz Pérez Santana,¹ Alain Serra Ortega,^{3§} Carmen Plasencia Rodríguez,¹ Maribel Caballero Riverí.^{4¶}

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son entidades poco frecuentes pero que afectan a todo el organismo, en particular, los órganos y sistemas caracterizados por una gran demanda energética, como el sistema nervioso central, la retina, las fibras musculares cardíacas y esqueléticas, el riñón, y el sistema endocrino. Así, se sospecha de una enfermedad mitocondrial ante la implicación de diferentes órganos. En muchos de los pacientes concurren encefalopatía y lesiones musculares demostradas mediante biopsia. Las enfermedades mitocondriales se originan en alteraciones del metabolismo energético mitocondrial debidas a afecciones de la fosforilación oxidativa. Este trabajo muestra la intervención dietoterapéutica hecha por los autores en un paciente aquejado de oftalmoplejía progresiva: una de las tantas formas de las citopatías mitocondriales. La evolución clínica del enfermo estuvo marcada por dificultad para alcanzar un peso adecuado para la talla (aún cuando se observó un patrón apropiado de crecimiento), y una oftalmoplejía progresiva que obligó a corrección quirúrgica. Se recomienda en casos como éste la administración de alimentos que comporten una elevada calidad antioxidante, la provisión de nutrientes dirigidos a modificar favorablemente la actividad energética del cerebro y el músculo estriado, y la evaluación regular de la acreción de masa magra mediante técnicas diferentes de las antropométricas (como la bioimpedancia eléctrica). Se enfatiza en el tratamiento integral del enfermo de forma tal que se garantice el cumplimiento del programa prescrito de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica. **Cillero Romo M, Marcos Plasencia LM, Pérez Santana MB, Serra Ortega A, Plasencia Rodríguez C, Caballero Riverí M. Intervención dietoterapéutica en la citopatía mitocondrial. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):326-339. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Descriptor DeCS: Enfermedades mitocondriales / Citopatía mitocondrial / Oftalmoplejía / Dieta / Dietoterapia.

¹ Licenciada en Nutrición y Dietética. ² Médico, Especialista de Primer Grado en Pediatría y de Segundo Grado en Nutrición. Investigadora auxiliar. Doctora en Ciencias Médicas. ³ Médico Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica. Investigador agregado. ⁴ Licenciada en Enfermería.

[¶] Máster en Nutrición en Salud Pública. [§] Profesor Auxiliar.

Recibido: 11 de Diciembre del 2012. Aprobado: 28 de Enero del 2013.

Ligia María Marcos Plasencia. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 esquina a calle D. Vedado. Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: ligiamarcos@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Como preámbulo para una revisión de la enfermedad de la que se presenta un caso clínico en este trabajo, se deben definir las encefalopatías metabólicas como aquellas que comprenden procesos en los que los sistemas nerviosos central y/o periférico se afectan de forma relevante como consecuencia de un error congénito del metabolismo (ECM).¹⁻²

Los ECM están determinados genéticamente (nivel genómico de la enfermedad), lo que implica un déficit de la actividad y/o falla de la presencia, de enzima específica (nivel proteómico de la enfermedad), lo que a su vez introduce una disrupción en una secuencia bioquímica especificada (nivel metabólico). En la mayor parte de las encefalopatías metabólicas ha sido posible reconocer la enzima afectada, la extensión de la afectación del nivel de actividad de la misma, e incluso la mutación presente en la molécula de ADN responsable de la afectación de la actividad enzimática.

Al interrumpirse la secuencia metabólica puede ocurrir alguno de los siguientes procesos: acumulación en el medio interno de metabolitos tóxicos para el funcionamiento del sistema nervioso, la acumulación intracelular de productos no metabolizados, la ausencia de otros metabolitos necesarios para la célula por falla y/o deficiencia en la producción de los mismos; y/o déficit de la producción de energía celular.

La mayoría de las enfermedades mitocondriales tiene expresión en el músculo estriado, y por consiguiente, podrán ser identificadas histológicamente mediante biopsia aún cuando la miopatía sea subclínica, o se presente como una afectación menor dentro del contexto de una enfermedad multisistémica. La fibra roja rasgada es el hallazgo histológico clave para el diagnóstico en este grupo de enfermedades, y representa una célula

muscular estriada deformada por la acumulación de mitocondrias de aspecto anormal.³

En la mitocondria tiene lugar la oxidación aeróbica del ácido pirúvico, los ácidos grasos, y los aminoácidos, con la producción concomitante de energía en forma de ATP, y productos residuales como el dióxido de carbono y el agua.⁴ El metabolismo oxidativo mitocondrial depende de varios sistemas enzimáticos interrelacionados entre sí, unos situados en el estroma mitocondrial (como el del ciclo de Krebs), y otros formando parte de la membrana mitocondrial interna (como las proteínas de la cadena respiratoria).⁵

Dadas las características tan peculiares de la mitocondria, este organelo cuenta con una hebra propia de ADN, denominado en consecuencia como ADN mitocondrial (ADNmt), y que es completamente distinto del ADN nuclear (ADNn).⁶ El ADNmt dirige la síntesis de 13 de las subunidades que forman los grandes complejos enzimáticos de la cadena respiratoria.⁶ El ovocito cede al embrión la gran mayoría de las mitocondrias en el momento de la fecundación.⁶ Por lo tanto, las enfermedades mitocondriales tienen un patrón de herencia materno, no mendeliano, y se transmiten desde la madre a todos los hijos, independientemente del sexo de estos últimos.⁶

El cuadro clínico de las enfermedades mitocondriales depende de numerosos factores, entre ellos, la distribución del defecto en los tejidos del organismo (a su vez determinado por la especificidad del tejido y el grado de heteroplasmia mitocondrial); y el tiempo de evolución de la enfermedad.⁷

Dentro de las formas clínicas de las enfermedades mitocondriales se puede presentar la oftalmoplejía crónica externa progresiva (identificada con las CPEO): un trastorno de la motilidad ocular extrínseca dada por una inmovilidad simétrica y lentamente progresiva de ambos ojos,

acompañada de ptosis palpebral, y paresia del músculo orbicular de los párpados; todo ello sin dolor ni afectación de la motilidad ocular intrínseca.⁸ La CPEO suele asociarse a mutaciones y/o deleciones del ADNmt, y comienza antes de los 5 años de edad.⁸

Tabla 1. Localización metabólica de los errores congénitos del metabolismo.

Metabolismo intermediario	Aminoacidopatías Acidurias orgánicas Trastornos del ciclo de la urea Intolerancia a los azúcares
Enfermedades lisosomales	Esfingolipidosis Glucoproteinosis Mucopolisacaridosis
Trastornos en la producción de energía	Glucogenosis Defectos en la oxidación de los ácidos grasos Enfermedades mitocondriales

En este trabajo se presenta un caso de CPEO donde coexisten anomalías de la estructura de la mitocondria junto con defectos de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Todos estos defectos son consecuencia directa de daños y/o alteraciones del ADN mitocondrial.⁸ Como resultado de todo ello, la producción mitocondrial de energía es defectuosa, lo que afecta todos los procesos celulares de la economía. En el caso particular de la fibra muscular estriada, el daño mitocondrial se destaca más, por cuanto la energía es indispensable para sostener la actividad contráctil del músculo.^{3,7-8} Junto con la descripción del caso clínico de la CPEO, se presentan los resultados de la actuación médico-nutricional, la intervención alimentaria, nutrimental y metabólica implementada, la respuesta observada, y la evolución de la enfermedad.

Presentación del caso

Se presenta el caso del paciente FHLC, de 16 años de edad en el momento de rendir este informe, del sexo masculino, y de nacionalidad cubana. Fue asistido por primera vez en la Consulta ambulatoria de Nutrición Clínica del INN Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana (Cuba) en el año 2006, cuando contaba con 11.9 años. El motivo inicial de consulta fue la disfagia presente, que había progresado significativamente en los meses anteriores al encuentro médico, y que se asociaba con un peso bajo para la talla.

Durante el encuentro médico, la madre del paciente refirió que el niño fue producto de un parto a término, y que estaba hipotónico al momento de nacer. Aunque se sentó tardíamente, caminó al cumplir el año de nacido. A partir de los 3 años de edad el niño comenzó a quejarse de cansancio fácil, fatiga muscular, y caídas frecuentes, síntomas por lo cuales ingresó cuando cumplió los 5.5 años en un hospital pediátrico de la ciudad-capital para el diagnóstico diferencial de una probable *miastenia gravis*.

A los 6 años se observó caída del párpado del ojo izquierdo, que se interpretó como una ptosis palpebral, y justificó la corrección quirúrgica de la misma (Figura 1). Transcurridos 30 días de esta operación, se constató caída del párpado del ojo derecho. Cumplidos los 7 años de edad se realizó la corrección quirúrgica de la ptosis bilateral.

Cumplido el plan quirúrgico, el enfermo fue remitido al Servicio de Neurología del hospital pediátrico para el diagnóstico y tratamiento de la *miastenia gravis* como la causa más probable de la oftalmoplejía. El tratamiento con MESTINOL (Neostigmina) no trajo mejoría alguna, y el niño refería un cansancio cada vez mayor.

Figura 1. Diferentes momentos en la vida del paciente. La secuencia de imágenes ilustra la progresión de la oftalmoplejía. *Panel superior:* Izquierda: A los 2 años de edad. Centro: A los 4 años. Derecha: A los 5 años. *Panel inferior:* Izquierda: A los 7 años. Centro: A los 8 años. Derecha: A los 11 años. Nótese la ptosis palpebral bilateral, a pesar de las correcciones quirúrgicas hechas.



Fotos publicadas con el consentimiento de los familiares del enfermo.

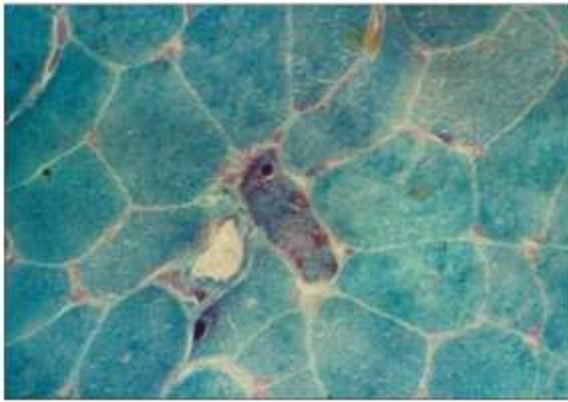
Una electromiografía realizada en el CIREN Centro Internacional de Restauración Neurológica de La Habana reveló un patrón miopático, con cambios más acentuados en algunos grupos musculares. Los exámenes imagenológicos (TAC/RMN) no revelaron daño neurológico alguno. Los trazados electrofisiológicos (ECG/EEG) también fueron negativos.

Finalmente, el niño fue remitido al Servicio de Neuropediatría del INN, donde

se le realizó la biopsia de músculo esquelético que sirvió para el diagnóstico de la CPEO (Figura 2). En ese momento de la evolución de la enfermedad, el paciente se presenta con ptosis palpebral, dificultad para tragar (que se había instalado desde los 9 años de edad), y poca ganancia de peso para la edad. Concluido el proceso diagnóstico con el establecimiento de la CPEO como causa de los problemas de salud del enfermo, el neuropediatra de asistencia solicitó la interconsulta con el

Grupo hospitalario de Apoyo Nutricional para la mejor conducta nutricional posible.

Figura 2. Biopsia de músculo esquelético. Se observa una fibra muscular ubicada centralmente, con agrupaciones de mitocondrias subsarcolémicas teñidas de rojo, configurando la imagen conocida como “fibra roja rasgada”. Tinción: Coloración tricrómica de Gomory, modificada.



Microfotografía: Cortesía del Dr. Alain Serra Ortega. Departamento de Neuropatología. Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana. Cuba.

En el momento de ser recibido en la Consulta ambulatoria de Nutrición Clínica, el enfermo presentaba cansancio fácil y dificultad a la deglución de sólidos, y solo en ocasiones de los líquidos. El paciente conservaba un buen apetito, pero la ganancia de peso ha sido poca en los últimos años. Al examen físico se constataron ptosis palpebral bilateral, tórax excavado, hipotrofia e hipotonía musculares generalizadas, hiperextensión articular, y disminución del panículo adiposo. También se observó escoliosis dorsolumbar.

En la indagación de los estilos de vida del enfermo, se recogió que éste asiste diariamente a la escuela, se traslada hasta la misma mediante transporte motorizado, y no realiza todos los ejercicios previstos

en las clases de Educación física, pero en ocasiones juega fútbol en la calle con sus compañeros, aunque con dificultad.

El estado corriente de los ingresos dietéticos del enfermo se estableció mediante un recordatorio de 24 horas. La energía consumida diariamente fue de 3,245 Kcal. La distribución energética fue como sigue: Carbohidratos: 71.0%; Grasas: 21.0%; y Proteínas: 9.0%; respectivamente. La presencia de las proteínas alimentarias en la dieta regular fue inferior a la recomendada para la edad y el sexo.⁸ Los azúcares simples representaron el 27.0% de la energía consumida diariamente. No se comprobó consumo regular ni de frutas ni de vegetales.

La Tabla 3 muestra el estado de los indicadores nutricionales del enfermo a la admisión en la Consulta Ambulatoria de Nutrición Clínica. Se comprobó un peso corporal disminuido tanto para la edad como para la talla. La bioimpedancia eléctrica reveló una disminución significativa del tamaño del compartimiento muscular.

La evaluación nutricional incluyó también el estudio del estado del estrés oxidativo. La Tabla 4 muestra el perfil oxidativo del enfermo. De los resultados obtenidos se concluyó que el paciente presentaba un daño oxidativo significativo de las proteínas corporales (dado por un aumento de la PAOP); circunstancia ésta asociada a la disminución de la actividad de la Glutación-oxidasa, y reducción de la capacidad antioxidante del plasma. Aunque las actividades de la SD y la CAT estaban aumentadas, la relación SOD/CAT se encontraba dentro de los rangos esperados.

El programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica propuesto por el GAN para la implementación en el paciente fueron los siguientes: satisfacción de las necesidades nutrimentales, fraccionamiento de la energía alimentaria entre las diferentes comidas del día, tratamiento del estrés

oxidativo, rehabilitación fisiomotriz, y rehabilitación de la función deglutoria. Las necesidades energéticas se estimaron en 2290 Kcal.24 horas⁻¹. Se redujo la participación de los azúcares refinados en la energía alimentaria total. Se propuso una relación de 155:1 entre la energía-no-proteica y el nitrógeno alimentarios. Se recomendó la inclusión en la dieta regular del enfermo de frutas y vegetales con propiedades anti-oxidantes, corrigiendo así deficiencias observadas en los ingresos dietéticos del enfermo.

Adicionalmente, se instaló un programa de fisioterapia para la corrección de defectos posturales y conductuales, y el logro de una actividad física regular, ordenada y sistemática. El programa de fisioterapia también se dirigió a la rehabilitación de la función deglutoria del enfermo.

El cumplimiento de la prescripción dietética, la suplementación vitamino-mineral y el programa de fisioterapia y rehabilitación se evaluó a intervalos regulares en la consulta especializada del

Tabla 2. Problemas de salud del enfermo.

Problemas de salud:

Pr 1. Oftalmoplejía crónica externa progresiva

sPr 1.1 Ptosis palpebral bilateral

→ Corrección quirúrgica (2000)

→ Corrección quirúrgica (2001)

Pr 2. Disfagia

Pr 3. Escoliosis dorsolumbar

Pr 4. Tórax excavado

Pr 5. Desnutrición a tipo Marasmo Moderado

Pr 6. Disminución de la fuerza muscular

H1: Daño estructural agravado (o no) por EROs

H2: Disminución de la tasa de recambio proteico debido a aportes nutrimentales insuficientes

H3: Movilización de aminoácidos glucogénicos para paliar los ingresos energéticos insuficientes

Dado el estado corriente de la capacidad antioxidante total del organismo, se decidió la administración de preparados vitamino-minerales que contuvieran nutrientes con propiedades antioxidantes, como Vitamina C (ácido ascórbico) y Coenzima Q₁₀. El programa de suplementación también incluyó el aporte de ácido fólico, ácidos grasos ω₃ y carnitina. Se debe hacer notar que la carnitina se administró por vía oral, en cucharadas, a razón de 100 mg por cada kilogramo de peso corporal en 24 horas, a pesar de no contar con un estimado de las concentraciones de la misma en la sangre del paciente.

INN entre los años 2006 (momento del inicio de la intervención) y Diciembre del 2011 (fecha de cierre de los registros clínicos del paciente y evaluación del impacto). Mediante técnicas de encuestas semicuantitativas de evaluación de consumo se pudo comprobar que el ingreso energético diario fue del 103.0% de la prescripción hecha, como promedio. La distribución del ingreso energético diario fue como sigue: *Carbohidratos*: 57.2% (95.3% de la prescripción); *Grasas*: 29.0% (107.4% de la meta); y *Proteínas*: 13.8% (98.6% del objetivo propuesto); respectivamente.

La suplementación vitamino-mineral se cumplió entre un 80-90%. Por su parte, el cumplimiento de las consultas especializadas programadas fue como sigue: *Nutrición clínica*: 61.0%; *Oftalmología*: 100.0%; *Fisiatría* y *fisioterapia*: 75.0%; y *Logopedia*: 100.0%; respectivamente.

paciente para el sexo y la edad tampoco fue satisfactoria.

DISCUSIÓN DEL CASO

Se ha presentado la evolución de un adolescente aquejado de una oftalmoplejía externa crónica progresiva: una variedad de

Tabla 3. Estado de los indicadores nutricionales del enfermo en el momento de la admisión en la Consulta especializada de Nutrición clínica.

Variable	Hallazgo	Interpretación
Talla, cm	147.0	E/t 25 – 50 percentil
Peso, Kg	26.0	Peso/Edad: < 3 percentil Peso/Talla: < 3 percentil
IMC, Kg.m ⁻²	12.0	< 3 percentil
Circunferencia del brazo, cm	14.0	< 3 percentil
Circunferencia cefálica, cm	54.0	E/t 75 – 90 percentil
Hemoglobina, g.L ⁻¹	127.0	
Hematocrito, fracción.volumen ⁻¹	41.0	
Conteo de Leucocitos, células x 10 ⁹ .L ⁻¹	10.5	
Eritrosedimentación, mm.h ⁻¹	9	
Glicemia, mmol.L ⁻¹	4.3	
Colesterol, mmol.L ⁻¹	5.4	
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	0.7	
Ácido úrico, μmol.L ⁻¹	299.0	
Creatinina, μmol.L ⁻¹	57.0	
CPK, U.L.L ⁻¹		Dentro de los intervalos de referencia biológica

La Figura 3 muestra la evolución de los indicadores antropométricos del enfermo en respuesta al programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica implementado. Se preservó el incremento esperado de la Talla según la edad del enfermo, con valores observados dentro del rango intercuartil de la mediana poblacional. Sin embargo, no se observó un comportamiento similarmente satisfactorio del Peso para la edad, cuyos valores estuvieron siempre en la vecindad del tercer percentil para adolescentes cubanos que comparten el mismo sexo y edad. Asimismo, la evolución del IMC del

enfermedad mitocondrial, y los resultados de la implementación de un programa integral de intervención alimentaria, nutricional y metabólica. Como tal, es el primero de su tipo atendido en la consulta especializada de Nutrición clínica que sostiene el GAN en el INN de La Habana.

Si se juzga de las curvas de crecimiento y desarrollo acumuladas hasta el momento en que se redacta esta presentación, no se ha observado en el enfermo una ganancia sustancial de peso. Se debe dejar dicho desde este instante que la entidad que aqueja a este paciente es una verdadera dismetabolía primaria, con una falla casi insalvable a nivel molecular para convertir

los nutrientes absorbidos en ATP, esto es: energía metabólicamente utilizable.⁹ Puede presentarse entonces como un éxito nutricional la preservación del ritmo de incremento de la talla anticipado según la edad del enfermo.

los autores). Todo ello ha resultado en una importante deuda energética que solo podría saldarse después de un tiempo prudencial. La conducción de estudios metabólicos en colecciones de orina de 24 horas podría ayudar a dilucidar estas

Tabla 4. Perfil oxidativo del enfermo en el momento de la admisión en la consulta especializada de Nutrición clínica.

Marcador		Valor promedio ¶ [IC 95%]
MDA, $\mu\text{mol.L}^{-1}$ §	0.5	0.9 [0.8 – 1.1]
PAOP, $\mu\text{mol/L}$ ♣	21.8 ↑	11.5 [6.9 – 16.0]
AE específica a Superóxido Dismutasa (SOD), U/g Hb	3571.4 ↑	2410.5 [2173.2 – 2647.8]
AE específica a Catalasa (CAT), U/g Hb	1403.7 ↑	1044.9 [913.2 – 1176.7]
Relación SOD/CAT	2.5	
Concentración de tioles reducidos, $\mu\text{mol/L}$	16.2	20.0 [15.1 – 25.0]
AE específica a Glutación-reductasa, U/mg Hb	1.0 ↓	4.9 [3.9 – 5.9]
Capacidad antioxidante total, mM $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{L}$	0.2 ↓	0.3 [0.29 – 0.35]
Carnitina	No realizado	

§ Marcador de daños por peroxidación lipídica.

♣ Marcador de daños a proteínas.

¶ Establecidos de los valores observados en 35 pacientes.

AE: Actividad enzimática.

Por otro lado, se ha de señalar que la dieta que seguía el paciente antes de la intervención del GAN de la institución se destacaba por una desproporcionada distribución energética, donde prevalecían los ingresos insuficientes de grasas y proteínas alimentarias. Esta circunstancia pudiera explicar entonces la falla en acumular peso que se ha constatado en este paciente y/o la movilización de aminoácidos glucogénicos desde los depósitos musculares para suplir las carencias energéticas de la célula. A lo anterior también se le suma la disfagia que aquejaba al enfermo (y que motivó la atención en la institución de pertenencia de

cuestiones, y perfilar aún más el diseño de las intervenciones implementadas.

La prescripción dietética debe constituir la primera intervención en pacientes como el que se presenta en este ensayo. Los aportes diarios de energía alimentaria deben satisfacer las necesidades propias de la edad y sexo del enfermo, y no deben ser diferentes de las anticipadas para una población sana que comparta las mismas características sociodemográficas.¹⁰ Las cantidades de proteínas alimentarias que se prescriban como parte de la dieta diaria deben garantizar la disponibilidad de nutrimentos

con funciones plásticas y de acreción tisular.

Particular detalle debe brindarse a la calidad antioxidante de la dieta del enfermo, más cuando se comprobó que la participación de las frutas y los vegetales dentro de la misma era prácticamente nula. La incorporación de las recomendaciones hechas sobre un mayor consumo de estos grupos de alimentos podría servir para paliar el daño mitocondrial presente, atenuar el impacto de las EROs, y mejorar la síntesis mitocondrial de energía.¹¹⁻¹²

educados en la elección juiciosa de los alimentos que conformarán la dieta regular, así como en las técnicas culinarias que aseguren la completa cocción de los mismos.

Sin embargo, la prescripción dietética por sí sola no puede garantizar el cumplimiento de las metas terapéuticas propuestas, entre ellas, la detención de la progresión de la oftalmoplejía y la perpetuación de la debilidad muscular. La suplementación vitamino-mineral se concibe como una intervención

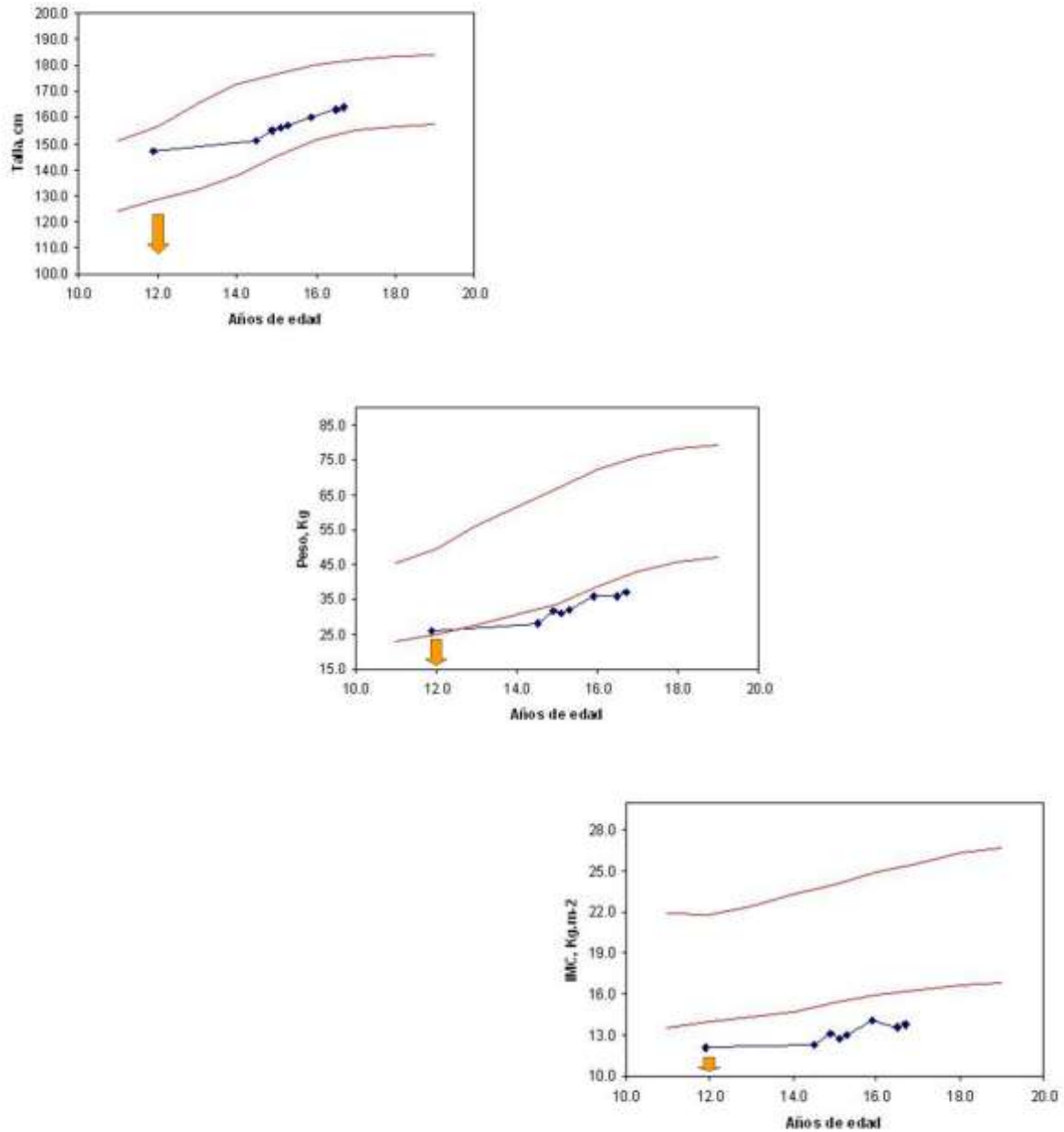
Tabla 5. Programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica implementado en el paciente.

1. Satisfacción de las necesidades nutrimentales del enfermo:
• Energía: 2310 Kcal/24 horas.
• Distribución energética: Carbohidratos: 60.0%; Grasas: 27.0%; Proteínas: 14.0%.
• Energía no Proteica:Nitrógeno = 155:1.
2. Distribución del ingreso energético entre 6 frecuencias diarias de alimentación.
3. Tratamiento del estrés oxidativo:
• Evitar los períodos prolongados de ayunas.
• Dormir no menos de 8 horas diarias.
• No exponerse al humo de tabaco.
• No consumir grasa refritas.
• No practicar ejercicios extenuantes.
• No exponerse al sol innecesariamente.
• Inclusión en la dieta de alimentos con propiedades antioxidantes: Frutas cítricas, Zanahoria, Pimiento, Tomate, Crucíferas.
• Suplementación con nutrientes con propiedades antioxidantes:
Vitamina C: 1 tableta (500 mg) al día.
Ácido fólico: 1 tableta (5 mg) al día.
Ácidos grasos ω 3: 1 cápsula (1000 mg) al día.
Coenzima Q ₁₀ : 1 cápsula (100 mg) al día.
Carnitina: Vía oral: 100 mg.Kg ⁻¹ .día ⁻¹ .
4. Interconsulta con el Departamento de Fisiatría: Fisioterapia rehabilitadora para el sistema osteomioarticular en correspondencia con la enfermedad de base.
5. Interconsulta con el Departamento de Logofoniatría: Rehabilitación de la mecánica deglutoria.

Dada la condición existente de la dismetabolía primaria, la función de síntesis mitocondrial de energía podría ser muy sensible al efecto de factores anti-nutricionales (como los tiocianatos) que se han encontrado en algunos alimentos.¹³⁻¹⁵ El enfermo y los familiares deben ser

complementaria orientada a suplir los requerimientos de nutrientes con acciones antioxidantes, por un lado, y detener la progresión de los síntomas, por el otro.¹⁶ En este aspecto, se destacan la ubiquinona (también conocida como coenzima Q₁₀) y la L-carnitina.

Figura 3. Evolución de los indicadores antropométricos del enfermo en respuesta al programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica implementado. La flecha color naranja muestra el momento del inicio de la intervención. Las líneas continuas representan los percentiles 3 y 97 de las pautas de crecimiento y desarrollo para la población cubana.



Referencias empleadas en la construcción de las figuras: [28], [29].

La coenzima Q es un cofactor lipofílico presente en la membrana mitocondrial interna que actúa como un transportador de electrones dentro de los procesos de síntesis organelar de energía.¹⁷ La coenzima Q puede ser sintetizada *in vivo* o aportada en la dieta diaria. Los efectos antioxidantes de la ubiquinona han sido anotados en varios modelos experimentales.¹⁸ Sin embargo, todavía no se ha aclarado del todo la probable utilidad de la suplementación con ubiquinona en casos de citopatía mitocondrial como el presentado en este caso. Hasta este momento, los resultados son mixtos. Según algunos autores, el aporte de CoQ puede proteger al encéfalo del daño observado en la enfermedad de Parkinson;¹⁹ al igual que reducir los episodios indeseables en la evolución de la encefalopatía mitocondrial.²⁰ Otros, por el contrario, plantean que la administración de CoQ no resulta en cambios significativos ni en la evolución clínica del enfermo, ni en las características de los trazados electrofisiológicos.²¹

La carnitina participa de un sistema de lanzadera encargado del transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, y con ello, juega un papel clave en la oxidación de los ácidos grasos y la síntesis mitocondrial de energía metabólicamente utilizable a partir de tales sustratos.²² Se esperaría entonces que la suplementación con este nutriente del paciente aquejado de una citopatía mitocondrial podría traducirse en un aprovechamiento superior de los nutrientes incorporados, y con ello, mejoría clínica y nutricional.²³⁻²⁴ Pero, otra vez, las evidencias disponibles todavía no apoyan el uso extendido de esta práctica de apoyo nutricional.²⁵

Finalmente, en pacientes como éste, en el que las medidas implementadas de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica fallan en lograr un incremento significativo del peso corporal y/o detener

la progresión de la enfermedad, debe considerarse la Nutrición enteral como aquella estrategia de repleción nutricional mediante el uso de preparados nutricionalmente completos de origen industrial.²⁶ La Nutrición enteral puede servir para administrar preparados nutricionales con un valor agregado como los discutidos previamente, junto con otros con propiedades nutraceuticas como la glutamina, la vitamina C, el selenio, y los ácidos grasos $\omega 3$.²⁷ Lamentablemente, se dispone de evidencia a lo sumo anecdótica sobre la efectividad de tal estrategia, y la utilización de uno u otro preparado estará vetada por cuestiones económicas antes que de otro tipo.

CONCLUSIONES

Se ha presentado el caso de un adolescente aquejado desde la temprana infancia de una citopatía mitocondrial a tipo oftalmoplejía externa crónica progresiva. La progresión de la enfermedad, y el daño muscular instalado, ha obligado a 2 cirugías correctoras de la ptosis palpebral bilateral. El diagnóstico de la condición dismetabólica fue tardío, y durante mucho tiempo el enfermo fue tratado según una *miastenia gravis*. En el momento actual, si bien se ha preservado el incremento esperado de la talla según el sexo y la edad, también se ha acumulado una importante deuda energética que tardará tiempo en ser saldada.

A la inclusión en la consulta especializada de Nutrición clínica que sostiene el GAN de la institución, se implementó un programa de intervención alimentario, nutrimental y metabólico que prescribió acciones dietoerapéuticas, suplementación vitamino-mineral, y fisioterapia y rehabilitación físico-motora. No obstante, la singularidad del caso, y la ausencia de pautas claras para el tratamiento de las citopatías mitocondriales, obligarían a nuevas

acciones futuras, muchas de ellas novedosas en este terreno, como la Nutrición enteral suplementaria con preparados especializados y con un valor nutrimental agregado.

El tratamiento y seguimiento de un caso tan singular desborda las esferas de la familia y la institución médica. Junto con el programa de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica implementado deben adoptarse medidas de protección social para garantizar en todo momento el cumplimiento de las acciones terapéuticas, y con ello, el logro de los objetivos propuestos, entre ellos, la rehabilitación social del enfermo, y la realización del potencial intelectual y productivo.

RECOMENDACIONES

En casos similares de citopatía mitocondrial la intervención terapéutica y nutricional debe orientarse a la aplicación de recursos dietoterapéuticos bien controlados, y de suplementos dirigidos al sostén de la actividad metabólica del cerebro y el músculo esquelético; el seguimiento estrecho de los cambios en los compartimientos magro y graso mediante técnicas superiores a la reconstrucción antropométrica, como la bioimpedancia; el abordaje integral del enfermo de forma tal que se garantice el éxito de las intervenciones prescritas; y la protección social del enfermo y los familiares.

AGRADECIMIENTOS

El enfermo, por su colaboración y paciencia.

Los familiares del enfermo, por el apoyo brindado en la realización de este trabajo, y el aporte de las fotografías para la descripción de la oftalmoplejía progresiva.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la colaboración prestada en la revisión del

manuscrito original, y la puesta a punto del diseño final del presente artículo.

SUMMARY

Although rare as medical entities, mitochondrial diseases affect organism as a whole, and in particular those organs and systems characterized for a high energy demand such as the central nervous system, retina, heart and skeletal muscle fibers, kidney and endocrine system. Hence, a mitochondrial disease is suspected when different organs are implicated. In the majority of patients encephalopathy concurs with muscle lesions demonstrated with biopsy. Mitochondrial diseases originate from disturbances of mitochondrial energy metabolism due to disorders of oxidative phosphorylation. This work shows the dietotherapeutic intervention conducted by the authors in a patient affected with progressive ophthalmoplegia: one in many of the mitochondrial cytopathies. Patient's clinical evolution was marked by difficulties in achieving an adequate weight for height (although an appropriate growth pattern was observed), and a progressive ophthalmoplegia requiring surgical correction. Provision of foods with a high antioxidant quality, and administration of nutrients oriented to favorably modify the energy activity of the brain and striate muscle is recommended in cases like this; as well as regular assessment of the accretion of lean mass by means of techniques different from the anthropometric ones (such as electrical bioimpedance). Comprehensive treatment of the patient in order to assure the fulfillment of the prescribed food, nutrient and metabolic intervention program is emphasized. Cillero Romo M, Marcos Plasencia LM, Pérez Santana MB, Serra Ortega A, Plasencia Rodríguez C, Caballero Riverí M. Dietotherapeutic intervention in mitochondrial cytopathy. A case presentation. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2012;22(2):326-339. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Mitochondrial diseases / Mitochondrial cytopathy / Ophthalmoplegia / Diet / Therapeutic diet.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martínez Bermejo A, Velázquez R, Roche C. Encefalopatías metabólicas. Protocolos diagnóstico terapéuticos: Neurología pediátrica. AEP Asociación Española de Pediatría. Madrid: 2008. 6 páginas. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22-encefpmetab.pdf>. Fecha de última visita: 12 de Noviembre del 2012.
2. Barrios García B. El diagnóstico de las encefalopatías heredometabólicas en el recién nacido: Una labor multidisciplinaria. Rev Cubana Genet Hum 2000;2(1):1-10. Disponible en: <http://biblioteca.unicafam.edu.co:2048/login?url=http://site.ebrary.com/lib/bibliounicafamsp/Doc?id=10048808>. Fecha de última visita: 10 de Noviembre del 2012.
3. Posada Rodríguez IJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A. Patología del corazón de origen extracardíaco (III). Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares. Rev Esp Cardiol 1997;50:882-901.
4. Scheffler IE. Mitochondria. Wiley-Liss. New York: 1999.
5. Nicholls DG, Ferguson SJ. Bioenergetics 3. Academic Press. Amsterdam: 2002.
6. Walker AC, Smith SD, Smith SD. Mitochondrial DNA and human evolution. Nature 1987; 325:1-5.
7. DiMauro S, Andreu AL, Bonilla E. Encefalomiopatías mitocondriales: ¿Hacia dónde vamos? Rev Neurol 1999;28:164-8.
8. Kosmorsky G, Johns DR. Neuro-ophthalmologic manifestations of mitochondrial DNA disorders: chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome, and Leber's hereditary optic neuropathy. Neurol Clin 1991;9:147-61.
9. Tyynismaa H, Carroll CJ, Raimundo N, Ahola-Erkkilä S, Wenz T, Ruhanen H, Guse K, *et al.* Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response. Hum Mol Genet 2010;19:3948-58.
10. Porrata Maury C, Hernández Triana M, Argüelles Vázquez JM. Recomendaciones nutricionales y guías alimentarias para la población cubana. Editorial Pueblo y Educación. La Habana: 1997.
11. Urquiaga I, Leighton F. Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. Biological Research 2000;33: 55-64.
12. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. Am J Clin Nutr 2003;78: 570S-578S.
13. Cheeke PR. Cassava. Manihot esculenta. En: Natural toxicants in feeds, forages and poisonous plants. Disponible en: <http://www.ansci.cornell.edu/courses/>. Fecha de última visita: 14 de Mayo de 2012.
14. Zaninovic V. Posible asociación de algunas enfermedades neurológicas con el consumo excesivo de la yuca mal procesada y de otros vegetales neurotóxicos. Colombia Médica 2009; 34:82-91. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/258/261>. Fecha de última visita: 15 de Junio del 2012.
15. Kumar R. Anti-nutritional factors, the potential risks of toxicity and methods to alleviate them. Legume trees and other fodder trees as protein source for livestock. FAO Animal Production and Health Paper 1992;102:145-60.
16. Preziosi P, Galan P, Herbeth B, Valeix P, Roussel AM, Malva D, Paul-Dauphin A, *et al.* Effects of supplementation with a combination of antioxidant vitamins and trace elements, at nutritional doses, on

- biochemical indicators and markers of the antioxidant system in adult subjects. *J Am Coll Nutr* 1998;17:244-9.
17. Sohet FM, Delzenne NM. Is there a place for coenzyme Q in the management of metabolic disorders associated with obesity? *Nutr Rev* 2012;70:631-41.
 18. Cupp MJ, Tracy TS. Capítulo 4: Coenzyme Q10 (Ubiquinone, Ubidecarenone). En: *Dietary supplements* (Editores: Cupp MJ, Tracy TS). Humana Press. Totowa, New Jersey: 2003. pp 53-85.
 19. Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *PNAS* 1998; 95:8892-7.
 20. Berbel-Garcia, A, Barbera-Farre JR, Etesam JP, Salio AM, Cabello A, Gutierrez-Rivas E, Campos Y. Coenzyme Q 10 improves lactic acidosis, strokelike episodes, and epilepsy in a patient with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes). *Clinical Neuropharmacology* 2004;27:187-91.
 21. Bresolin N, Bet L, Binda A, Moggio M, Comi G, Nador F, *et al.* Clinical and biochemical correlations in mitochondrial myopathies treated with coenzyme Q10. *Neurology* 1988; 38:892-99.
 22. Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:553-72.
 23. Virmani A, Gaetani F, Binienda Z. Effects of metabolic modifiers such as carnitines, coenzyme Q10, and PUFAs against different forms of neurotoxic insults: metabolic inhibitors, MPTP, and methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1053:183-91.
 24. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033:79-91.
 25. Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, Bautista J, Gutiérrez E, Aparicio M, *et al.* Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 1993;16:150-3.
 26. Martínez González C, Santana Porbén S. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición enteral. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2001;15:130-8.
 27. Schiff M, Bénit P, Coulibaly A, Loublier S, El-Khoury R, Rustin P. Mitochondrial response to controlled nutrition in health and disease. *Nutr Rev* 2011;69:65-75.
 28. Berdasco A, Esquivel M, Gutiérrez JA, Jiménez JA, Mesa D, Posada E, Romero JM, Rubén M, Sastre L, Silva LC, de la Vega R. Segundo Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Cuba, 1982: Valores de peso y talla para la edad. *Rev Cubana Pediatr* 1991;63:4-21.
 29. Esquivel M. Valores cubanos del Índice de Masa Corporal en niños y adolescentes de 0 a 19 años. *Rev Cubana Pediatr* 1991;63:181-90.