

4. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres Do Rego A, Alvarez-Sala Walter LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2012;212:475-81.
5. Sicras Mainar A, Roldán Suárez C, Font Ramos B, Navarro Artieda, Ibáñez Nolla J. Consecuencias clínicas y económicas de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2013;213:377-84.
6. Rojo-Martínez G, Valdés S, Colomo N, Lucena MI, Gaztambide S, Gomis R, et al. Consumo de fármacos relacionados con el tratamiento de la diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la población española. *Estudio Di@bet.es.* *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:854-63.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.09.005>

Miocardopatías mitocondriales asociadas a la mutación m.3243A>G en el gen *MT-TL1*: dos caras de la misma moneda



Mitochondrial Cardiomyopathies Associated With the m.3243A>G Mutation in the MT-TL1 Gene: Two Sides of the Same Coin

Sr. Editor:

Presentamos a 2 pacientes diagnosticados de miocardopatías causadas por un mismo defecto genético en el ADN mitocondrial. Ambos ilustran la importancia de integrar la información clínica para poder establecer el diagnóstico y permiten discutir las características singulares del consejo reproductivo en este tipo de enfermedades genéticas.

El primero es un paciente angoleño de raza negra y 47 años, trasladado a España para estudio oftalmológico. Como antecedentes destacaban diabetes mellitus de larga evolución, tuberculosis recidivante e hipoacusia bilateral neurosensorial. Ingresó por fiebre e insuficiencia respiratoria aguda. El ecocardiograma (figura) mostró un ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica y disfunción sistólica grave. Se completó el estudio cardiológico con una resonancia magnética (ausencia de realce tardío) y una coronariografía (normal). Otros hallazgos fueron una llamativa caquexia, con marcha en «estepaje» e insuficiencia renal con microalbuminuria. Su madre había fallecido por problemas cardíacos, sus hijos estaban sanos y una hermana padecía una cardiopatía no especificada. Se sospechó una enfermedad mitocondrial, en concreto el síndrome MIDD (sordera y diabetes mellitus de herencia materna) (tabla). La secuenciación del ADN mitocondrial a partir de muestra sanguínea documentó la mutación m.3243A>G en el gen *MT-TL1* que codifica para tRNA^{Leu} mitocondrial con un grado de heteroplasma del 50%. El paciente fue dado de alta con tratamiento para insuficiencia cardíaca y regresó a su país.

El segundo caso es una mujer de 36 años con múltiples microinfartos cerebrales identificados en un estudio por hipoacusia a la que, tras valoración cardiológica, se le diagnosticó una posible miocardopatía no compactada (figura). La paciente era diabética insulínica desde los 24 años y presentaba talla e índice de masa corporal bajos. No tenía antecedentes familiares de cardiopatía, miopatía o problemas neurosensoriales. Refería migrañas frecuentes. Estaba en clase funcional de la *New York Heart Association* II-III por intolerancia al ejercicio, con creatinina y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral normales y cifras oscilantes de lactato (> 2,5 mmol/l en varias determinaciones). No se pautó ningún tratamiento adicional, ya que la función ventricular era normal. En este caso, el fenotipo clínico sospechado fue el síndrome MELAS (encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios parecidos a ictus) (tabla). La biopsia muscular mostró un 8% de fibras rojas rasgadas, la mayoría positivas a ciclooxigenasa (figura), y el estudio genético reveló nuevamente la mutación m.3243A>G en *MT-TL1*, con heteroplasma del 87-91% en la biopsia muscular.

Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por una disfunción de la cadena respiratoria que lleva a un déficit energético celular. Los órganos más afectados son aquellos con

mayor demanda metabólica, como sistema nervioso o músculo. Son manifestaciones comunes encefalopatía, miopatía, diabetes mellitus e hipoacusia. La afección simultánea de varios de estos órganos sin una aparente causa común y manifestaciones a edades tempranas, como la diabetes mellitus o el ictus antes de los 40 años, deben orientar la sospecha diagnóstica. Estos síndromes pueden cursar con alteraciones cardíacas en porcentajes muy variables (del 3 al 81% según las series) y en forma tanto de miocardopatías (hipertrofica o dilatada habitualmente) como de trastornos de conducción (tabla). La mutación m.3243A>G en el tRNA^{Leu} mitocondrial es una de las más frecuentes y puede dar lugar a síndromes diferentes como MIDD (caso 1) y MELAS (caso 2) con gran variabilidad en las manifestaciones cardíacas¹. Es típico el inicio o empeoramiento de los síntomas tras situaciones de estrés (en el primer caso, la hipoacusia atribuida a tuberculostáticos realmente se había iniciado años antes, tras un episodio de paludismo). En presencia de un cuadro sindrómico clásico, el diagnóstico se confirma con el estudio genético. El tratamiento es sintomático, y se debe evitar fármacos como la metformina (riesgo de acidosis láctica) o las estatinas (empeoramiento de la miopatía). Los antioxidantes o terapias sustitutivas con coenzima Q10 o L-carnitina se emplean, aunque hay controversia en cuanto a su efecto beneficioso. Se debe tener especial precaución con la anestesia por el riesgo de fallo respiratorio y evitar los relajantes musculares no despolarizantes y los barbitúricos.

Tras el diagnóstico, la paciente del caso 2 expresó su deseo de tener hijos que no padecieran la enfermedad. Prestar consejo genético es una de las tareas a las que se enfrentan los cardiólogos que atienden a pacientes con cardiopatías familiares².

La genética mitocondrial tiene una serie de peculiaridades que se han de tener en cuenta a la hora del consejo reproductivo. La herencia es matrilineal, la transmiten las mujeres a toda su descendencia, ya que las mitocondrias del cigoto proceden del ovocito. La coexistencia de moléculas de ADN mitocondrial distintas se denomina heteroplasma. Es necesario un porcentaje mínimo de ADN mutado para que aparezcan síntomas (efecto umbral). En la división celular, el reparto de mitocondrias es aleatorio y las células hijas no necesariamente reciben la misma carga de ADN mutado. El ADN mitocondrial se sigue replicando independientemente de la división celular, por lo que tejidos inicialmente sanos podrían desarrollar signos de la enfermedad con el tiempo. Todos estos aspectos explican la variabilidad fenotípica y de la expresividad clínica de estos trastornos, así como las dificultades para prevenirlos mediante técnicas de reproducción asistida. Las opciones reproductivas que garantizan la ausencia de transmisión de la enfermedad a la descendencia son la adopción, la gestación de un embrión de otra pareja o la fecundación con un ovocito de donante. Todas ellas tienen el inconveniente de que se pierde el vínculo genético con la madre³.

El diagnóstico preimplantacional en los trastornos genéticos mitocondriales solo disminuye las posibilidades de que se produzca la enfermedad transfiriendo embriones con bajo grado de heteroplasma. Con la legislación española vigente, es improbable que se hubiera autorizado este tratamiento, ya que no se asegura el empleo de embriones sin defecto genético⁴.

Aunque todavía están en fase de experimentación, las técnicas de reemplazo mitocondrial son el futuro en la prevención de estas

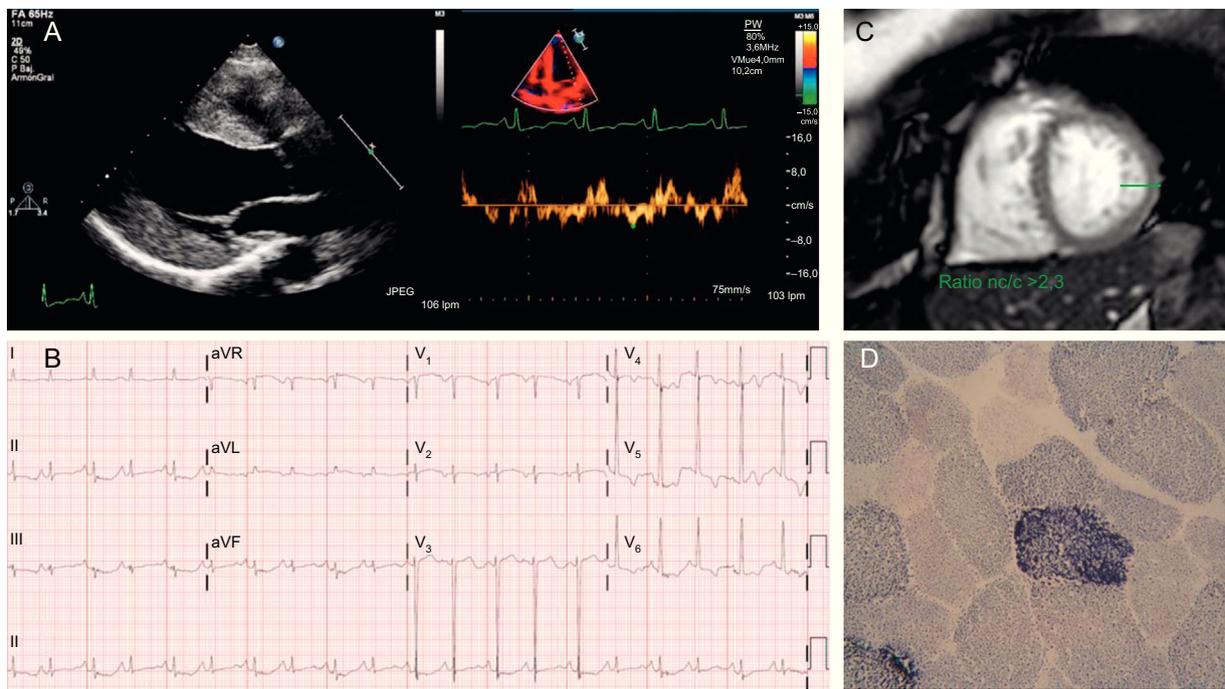


Figura. A: ecocardiograma del caso 1 que muestra un ventrículo izquierdo hipertrófico y dilatado, con disminución de las velocidades del Doppler tisular. B: electrocardiograma del caso 1 en ritmo sinusal, con signos de crecimiento ventricular izquierdo. C: resonancia magnética cardiaca del caso 2, con aumento de la trabeculación y relación no compactado/compactado > 2,3. D: fibras rojas rasgadas con hipertinción con succinato deshidrogenasa en el caso 2.

Tabla

Principales síndromes mitocondriales asociados a la mutación m.3243A>G en *MT-TL1* que cursan con afección cardiaca

Síndrome	Clínica	Afección cardiaca	Genética
MELAS	Encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios tipo ictus; epilepsia; vómitos; cefaleas; talla baja; hipoacusia	Miocardopatía (MCH, MCD, MCNC, MCR) y arritmias (WPW y BAV)	Mitocondrial (el 80% m.3243A>G y el 10% m.3271T>C en tRNALeu)
MIDD	Sordera y DM, retinopatía, miopatía, miocardopatía, talla baja, insuficiencia renal	Miocardopatía (MCH) y arritmias	Mitocondrial (> 85% m.3243A>G en tRNALeu) y deleciones múltiples
MERRF	Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas; demencia, atrofia óptica, hipoacusia, neuropatía periférica	Miocardopatía (MCH) y arritmias (WPW y trastornos de la conducción)	Mitocondrial (el 80% m.8344A>G en tRNALys; m.3243A>G en tRNALeu en casos aislados)
Síndrome de Kearns-Sayre	Oftalmoplejía externa crónica progresiva, retinosis pigmentaria con/sin miopatía	Trastornos de la conducción (BAV) y miocardopatías (MCD, MCR)	Mitocondrial (deleción: lo más común; m.3243A>G en tRNALeu en casos aislados)
Síndrome de Leigh	Encefalomiopatía necrosante subaguda; retraso psicomotor, ataxia, crisis convulsivas, oftalmoplejía y acidosis láctica	Miocardopatía (MCH) y arritmias	Nuclear o mitocondrial (mutaciones en tARNVal; tRNALeu en algunos casos)

BAV: bloqueo auriculoventricular; CPEO: oftalmoplejía externa crónica progresiva; DM: diabetes mellitus; MCD: miocardopatía dilatada; MCH: miocardopatía hipertrófica; MCNC: miocardopatía no compactada; MCR: miocardopatía restrictiva; MELAS: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a ictus; MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MIDD: DM y sordera de herencia materna; WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

enfermedades. Consisten en crear embriones con ADN nuclear de los progenitores y ADN mitocondrial de una donante («bebés de 3 padres»). Un reciente documento científico británico avala la eficacia y la seguridad de estas técnicas y aboga por su traslación a humanos, pues actualmente no es posible el uso de embriones cuyo material genético haya sido modificado. Tras la publicación de este documento, y tras una consulta popular en la que la opinión pública se mostró favorable a estas técnicas, el gobierno de Reino Unido se ha planteado modificar su legislación⁵.

La paciente descrita finalmente decidió someterse a una fecundación *in vitro* con ovocito donado.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado parcialmente gracias a financiación del ISCIII (PI11/0699 y RD12/0042/0066 a PGP y LAP; PI12/01795 a BB).

María Gallego-Delgado^a, Marta Cobo-Marcos^a, Belén Bornstein^{b,c}, Aurelio Hernández-Lain^d, Luis Alonso-Pulpón^a y Pablo García-Pavía^{a,*}

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^bServicio de Bioquímica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

^dSección de Neuropatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. García-Pavía).

On-line el 28 de noviembre de 2014

BIBLIOGRAFÍA

1. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu}(UUR) mutation. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:1-14.
2. Cobo-Marcos M, Cuenca S, Gámez Martínez JM, Bornstein B, Ripoll Vera T, García-Pavía P. Utilidad del análisis genético de la miocardiopatía hipertrófica en la práctica real. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:746-7.
3. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6:389-402.

4. Ley 14/2006 sobre técnicas de Reproducción Asistida. BOE 126 de 27 de Mayo 2006 [citado 24 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>
5. Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2014 update [citado 24 Jul 2014]. Disponible en: http://www.hfea.gov.uk/docs/Third_Mitochondrial_replacement_scientific_review.pdf

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2014.09.006>

Valoración pronóstica precoz de pacientes con muerte súbita recuperada sometidos a hipotermia terapéutica



Early Prognostic Evaluation After Mild Therapeutic Hypothermia in Sudden Cardiac Arrest Survivors

Sr. Editor:

La presencia de secuelas neurológicas graves tras una muerte súbita conlleva un consumo importante de recursos. La hipotermia terapéutica está indicada para prevención del daño neurológico grave (DNG)¹ aunque hay controversia en torno a este tratamiento^{2,3} y la valoración pronóstica en este escenario. Dicha valoración tiene fundamentalmente dos objetivos: inicialmente, informar a los familiares sobre las posibilidades de recuperación; después, guiar la toma de decisiones diagnosticoterapéuticas, y se aconseja una valoración neurológica mediante múltiples variables a partir del tercer día. Por el contrario, la información sobre la predicción precoz del DNG ha recibido mucha menos atención.

El objetivo de este estudio es elaborar un modelo predictivo de DNG mediante datos disponibles al ingreso de pacientes consecutivos recuperados de muerte súbita de presumible origen cardiaco sometidos a hipotermia terapéutica.

Se recogió prospectivamente a pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos de nuestro centro desde noviembre de 2009 hasta enero de 2014, y se registraron datos clínicos y analíticos y la evolución intrahospitalaria. Se realizó hipotermia mediante el dispositivo Arctic-Sun® (33 °C 24 h y recalentamiento a 0,25 °C/h). La evolución neurológica se valoró mediante la escala *Cerebral Performance Category* (CPC). Se consideró DNG a los pacientes con grado CPC 3-5 o los fallecidos durante la hipotermia. En casos sin recuperación del nivel de conciencia tras finalizar la hipotermia y retirar la sedación, se realizó electroencefalograma a las 72-96 h del ingreso, así como potenciales evocados para determinar la presencia de onda N20, indicadora de respuesta cortical.

Se elaboró un modelo predictivo de DNG mediante variables disponibles precozmente. Se incluyeron en el análisis las variables disponibles al ingreso que mostraron asociación estadística ($p < 0,2$) con la aparición de DNG. El modelo predictivo se obtuvo mediante regresión logística binaria y cálculo de curva ROC (PASW Statistics 19.0; Chicago, Illinois, Estados Unidos), priorizándose la sencillez de medida y reproducibilidad de sus variables componentes, así como los criterios estadísticos del menor Cp de Mallows, mayor área bajo la curva ROC (ABC) y máxima parsimoniosidad del modelo.

Del total de pacientes tratados ($n = 100$), se excluyó a 1 por no considerarlo indicado. Las características de los pacientes y su evolución intrahospitalaria se resumen en la tabla.

La incidencia de DNG fue de 57/99 (57,6%). La distribución por categorías de CPC al alta fue: CPC1, 34/99 (34,3%); CPC2, 8/99 (8,1%); CPC3, 5/99 (5,1%); CPC4, 38/99 (38,4%) y CPC5, 12/99

(12,1%); los 2 pacientes restantes (2,1%) fallecieron antes de alcanzar la normotermia.

Las variables al ingreso asociadas con DNG fueron: lactato inicial, acidosis metabólica, mioclonías; ausencia de actividad motora; tiempo hasta el inicio de la reanimación cardiopulmonar y edad. También se asociaron con DNG el estado mioclónico al finalizar la hipotermia, la acidosis metabólica persistente y la ausencia de respuesta cortical en potenciales evocados.

Los aspectos técnicos y las complicaciones relacionadas con el tratamiento no se correlacionaron con DNG.

El modelo predictivo final, formado por 3 componentes (edad, lactato inicial y mioclonías al ingreso), mostró un ABC de 0,85 (intervalo de confianza del 95%, 0,76-0,94). La figura muestra la curva ROC del modelo predictivo.

En los pacientes sometidos a hipotermia terapéutica, la recuperación neurológica puede retrasarse por el efecto de la sedación o la hipotermia terapéutica en el cerebro, y actualmente se recomienda retrasar la valoración neurológica más allá de las 72 h y basándose en múltiples predictores, dado que ninguna variable descarta por completo una recuperación tardía.

Existe poca información sobre la valoración pronóstica precoz de pacientes con muerte súbita. Recientemente, Aschauer et al⁴ analizaron una serie de 1.932 pacientes con muerte súbita extrahospitalaria, y obtuvieron una puntuación de riesgo de muerte a 30 días con 4 variables con notable capacidad predictiva (ABC = 0,81). La principal diferencia con nuestra serie es la variable objetivo. A nuestro juicio, la mortalidad por cualquier causa (hemorragias, infecciones, etc.) y el DNG son objetivos con diferencias conceptuales significativas y consecuencias socioeconómicas diferentes. Por otro lado, algunas de las variables incluidas, a pesar de ser potentes predictores (cantidad de adrenalina administrada, minutos hasta la recuperación de

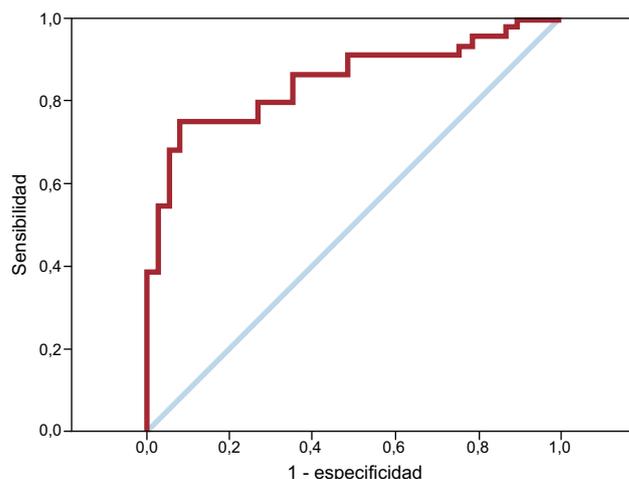


Figura. Curva ROC sobre la predicción del daño neurológico grave del modelo predictivo final.