



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Enfermería de Soria



Facultad de Enfermería de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**Síndrome MELAS como ejemplo de herencia
mitocondrial. Revisión narrativa**

Estudiante: Claudia Encinas Ortega

Tutelado por: Lucía Pérez Gallardo

Soria, 31 de Junio 2017

RESUMEN

Introducción: El síndrome MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like events*) es un tipo de enfermedad mitocondrial que se caracteriza por presentar miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios recurrentes semejantes al ictus, además del hallazgo de fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo. La causa más frecuente es la mutación del ADN mitocondrial, en la que se produce una sustitución de Adenina por Guanina en el gen que codifica el tRNA^{Leu}, en el nucleótido 3243, y se transmite por herencia materna. Actualmente no existe un tratamiento curativo específico para este síndrome por lo que su pronóstico es muy malo y, los pacientes fallecen a una edad temprana, alrededor de los 34 años.

Objetivos: Conocer la evidencia científica relacionada con el síndrome MELAS, revisar las pruebas utilizadas en el diagnóstico y conocer las pautas a seguir en el cuidado tanto de los pacientes que padecen algún tipo de enfermedad rara, así como de sus cuidadores.

Metodología: Se trata de una revisión narrativa de la literatura científica encontrada entre los meses de febrero y mayo de 2017, utilizando las palabras clave Síndrome MELAS, MELAS, enfermedad mitocondrial, cuidados enfermeros, enfermedades raras, *Syndrome MELAS, Diagnostic* en las bases de datos LILACS, MEDLINE y Dialnet, los motores de búsqueda de Google académico y PubMed, las webs oficiales de organismos nacionales e internacionales, como la Federación Española de Enfermedades Raras y Orphanet. Además de en la biblioteca virtual como SciELO, y en el portal Mediagraphic. Se ha utilizado el gestor bibliográfico Mendeley.

Resultados: Se ha realizado el análisis de 23 artículos en total, 13 casos clínicos, 4 revisiones y 6 estudios. De su análisis se deduce que el diagnóstico se hace utilizando principalmente las pruebas de neuroimagen y al examen genético y que existen técnicas con el fin de prevenir el estrés y la ansiedad asociada a las enfermedades raras.

Conclusiones: No existe una única prueba que permita diagnosticar de forma precoz este síndrome. En cuanto a los cuidados enfermeros es conveniente atender tanto a pacientes como a cuidadores para paliar en lo posible complicaciones derivadas del estrés.

Palabras clave: Síndrome MELAS, enfermedad mitocondrial, cuidados enfermeros, enfermedades raras.



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

Campus Universitario Duques de Soria



ÍNDICE

1. INTORODUCCIÓN	4
1.1. Localización del ADN	5
1.2. Síndrome MELAS	6
1.2.1. Historia	6
1.2.2. Mutación	6
1.2.3. Patrón hereditario	7
1.2.4. Síntomas y criterios para el diagnóstico	8
1.2.5. Prevalencia	9
1.2.6. Tratamiento	10
2. JUSTIFICACIÓN	10
3. COMPETENCIAS	11
4. OBJETIVOS	11
General	11
Específicos	11
5. METODOLOGÍA	11
6. RESULTADOS	12
7. DICUSIÓN	13
7.1. Métodos de diagnóstico	13
7.2. Cuidados en pacientes y cuidadores	16
8. CONCLUSIONES	19
9. BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXO I. Resumen de los casos clínicos seleccionados	
ANEXO II. Resumen de los artículos de revisión y estudios seleccionados	

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de Hirano para MELAS.....	9
Tabla 2. Criterios de diagnóstico del estudio de Yatsuga	9
Tabla 3. Estrategia de búsqueda.....	12
Tabla 4. Resultados de Métodos de Diagnóstico	13
Tabla 5. Etapas ante el diagnóstico de la enfermedad.....	17
Figura 1. Rosalind Franklin	4
Figura 2. Estructura del ADN.....	4
Figura 3. Árbol genealógico de herencia materna	7

LISTADO DE ABREVIATURAS

A: adenina

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADNmt: ADN mitocondrial

ADNn: ADN nuclear

ARNt: ácido ribonucleico de transferencia

ATP: adenosín trifosfato

C: Citosina

EEG: Electroencefalograma

FFR: fibras rojas rasgadas

G: Guanina

LCR: Líquido cefalorraquídeo

PET: Tomografía con emisión de positrones

RM: Resonancia Magnética

T: Tiamina

TAC: Tomografía axial computarizada

1. INTRODUCCIÓN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) según la Real Academia Española de la lengua, es un biopolímero cuyas unidades son desoxirribonucleótidos y que constituyen el material genético de las células y contiene en su secuencia la información para la síntesis de proteínas¹. Cada desoxirribonucleótido está compuesto por un azúcar (la desoxirribosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato².

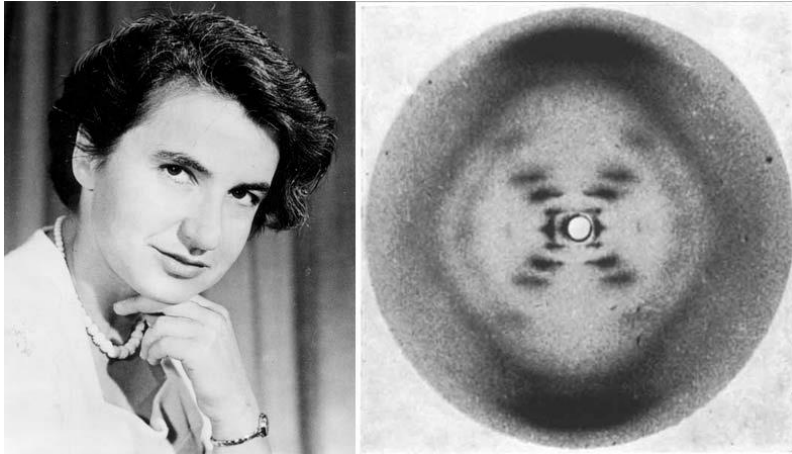


Figura 1. Rosalind Frankli³

En 1950 Erwin Chargaff observó que las cuatro bases nitrogenadas que componen el ADN, adenina (A), guanina (G), timinina (T), y citosina (C) variaba de una especie a otra, y que, dentro de la misma especie, la cantidad de A era igual que la de T y que la cantidad de G era igual que la de citosina, estableciéndolo como las reglas de Chargaff².

En 1951 Rosalind Franklin comenzó a trabajar en la estructura del ADN mediante la técnica de difracción de rayos X. Una fotografía del ADN en disolución (figura 1), junto con los conocimientos de las reglas de Chargaff, fue lo que permitió a Watson Y Crick determinar la estructura del ADN, es decir, la doble hélice. El patrón cruzado de difracción presente, indicaba una estructura helicoidal formada por dos cadenas, dispuestas antiparalelamente de tal forma que las bases nitrogenadas se enfrentaban siguiendo el emparejamiento de bases complementarias. Así una base púrica (A, G) se enfrentaba a una base pirimidínica (T, C), uniéndose a través de puentes de hidrógeno² (figura 2).

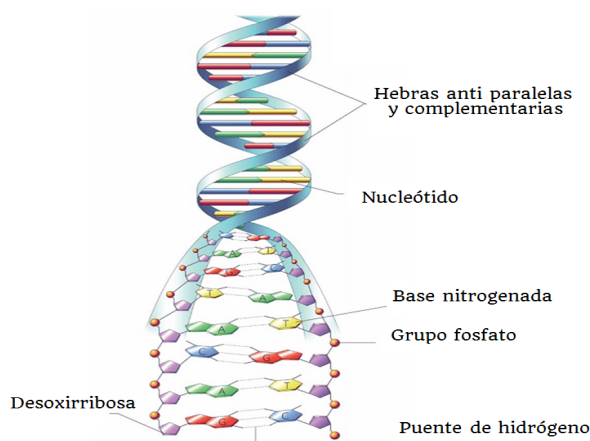


Figura 2. Estructura del ADN⁴

De esta forma, afirmaban que la información genética estaba contenida en el orden exacto de los nucleótidos de la cadena de ADN y que un gen es un fragmento de esa cadena que contiene la información necesaria para que se exprese un carácter determinado ².

La identificación de la estructura del ADN no solo permitió confirmar que la molécula contenía la información genética, sino también saber cómo se transmitía esta información de una generación a otra. Las reglas de complementariedad de bases indicaban una forma de que el ADN pudiera copiarse cuando los cromosomas se duplicaran, haciendo que cada cadena de la doble hélice sirva como molde para formar una cadena complementaria a ella y así dar lugar a una nueva molécula de ADN ².

1.1. Localización del ADN

El ADN, es decir, la información genética no se encuentra sólo en el núcleo de la célula (ADNn), sino que también lo podemos encontrar en las mitocondrias. El ADNn codifica la gran mayoría de las proteínas del organismo ⁵.

El ADN mitocondrial (ADNmt) es una molécula circular compuesta por 16569 pares de bases y contiene un total de 37 genes, entre los que incluye: 13 que codifican polipéptidos que intervienen en la cadena respiratoria, 2 moléculas de ARN ribosómico, 22 moléculas de ARN de transferencia⁶. El ADNmt se diferencia del nuclear, no solo en su localización, también en el modo de herencia, la existencia de un elevado número de copias de ADNmt, y la heteroplasmia, que se refiere a la presencia del tipo de poblaciones de mitocondrias con genoma mutado y sin mutar. Siendo la tasa de mutación espontánea entre 10-20 veces superior a la del ADNn ⁷.

Las mitocondrias son uno de los orgánulos citoplasmáticos con mayor importancia fisiológica de la célula, ya que además de contener moléculas de ADN, también son una pieza clave para el metabolismo energético de la célula, ya que es la responsable de la fosforilación oxidativa, es decir, la obtención de energía en forma de ATP ⁵.

El número de mitocondrias que encontramos en una célula varía en función de su demanda de energía, por ejemplo, las células musculares al desarrollar ejercicios intensos y requerir mayor energía, tienen una mayor cantidad de mitocondrias que un tejido epitelial que no realiza trabajos intensos y requiere niveles inferiores de energía. Por ello en las enfermedades mitocondriales, al afectarse el material genético de éstas, los tejidos que más se verán afectados serán aquellos que requieren mayor cantidad de energía, como son los ojos, el cerebro, el miocardio, y el músculo esquelético ⁷.

Las enfermedades mitocondriales suelen ser multisistémicas, esto tiene su origen en la división, ya que mientras se realiza la división se produce un reparto al azar de las moléculas de ADNmt, y como ya he dicho una de las características es la heteroplasmia, lo cual puede producir distintos genotipos, como, por ejemplo: homoplásmicos normal y mutante, y heteroplásmico con porcentajes variables de ADNmt mutado. El fenotipo que se produzca en una célula con heteroplasmia, dependerá de la cantidad de ADNmt mutado que contenga ⁷.

1.2. Síndrome MELAS

El síndrome MELAS, correspondiente a las siglas de los términos en inglés *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like events*, fue descrito como un síndrome en el cual coexistía miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios recurrentes semejantes a ictus, además del hallazgo de fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo ^{8,9}.

Podemos encontrar tres grupos diferentes de pacientes con síndrome MELAS, que se corresponden con los portadores asintomáticos, los portadores sintomáticos y los que cumplen los criterios del síndrome. Los individuos con el síndrome MELAS tienen una vida significativamente más corta en relación con los portadores, con una supervivencia media de 16,9 años después de la aparición de la clínica ¹⁰.

El denominador común entre los individuos diagnosticados de síndrome MELAS, es que su vida se desarrolla con normalidad hasta que comienza la sintomatología. Esto se debe a que, en el periodo libre de síntomas, los niveles de energía liberada por el metabolismo celular son suficientes para responder a las necesidades requeridas. Los síntomas aparecen en el momento en que se provoca un aumento de la demanda energética, no pudiendo ser suplida por las mitocondrias enfermas ¹¹.

Su pronóstico es muy malo, los pacientes fallecen a una edad temprana, alrededor de los 34 años, y las causas de mortalidad más frecuentes son fracaso cardiopulmonar, embolismo pulmonar, fracaso renal, alteraciones metabólicas y estatus epiléptico ^{11,12}.

1.2.1. Historia

En 1975 un grupo de investigadores dirigidos por Shapira, fueron los primeros que diagnosticaron esta enfermedad ^{13,14}.

Años más tarde, en 1984 Pvlakis y colaboradores observaron que los pacientes con estos síntomas, también presentaban episodios de *stroke-like* (similares a un accidente cerebrovascular), renombrándolo como Síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular, con el acrónimo de MELAS ¹⁴.

En 1990 un científico llamado Goto, descubrió que la enfermedad estaba producida por una mutación puntual en el ADNmt ¹⁴.

1.2.2. Mutación

Se considera un raro desorden multisistémico neurodegenerativo causado por mutaciones en el ADNmt, con muy mal pronóstico, siendo la más frecuente la sustitución de Adenina (A) por Guanina (G) en el gen que codifica el ARNtLeu, en el nucleótido 3243, mutación que se presenta hasta en el 80% de los pacientes ¹⁵. Este cambio de bases provoca una modificación de la estructura del ARNt que transporta Leu, que impide la correcta traducción en el ribosoma y la consiguiente alteración de los componentes de la cadena transportadora de electrones que lleva finalmente a una producción deficiente de ATP ¹⁶.

El gen del ARNt Leu UUR, también conocido como MT-TL1, está situado entre los nucleótidos 3230 y 3304 y es el responsable de la decodificación de UUR codón (R=A o G). La mutación A3243G afecta a la estabilidad de la estructura, la metilación y aminoacilación de ARNt condón

de reconocimiento de la LeuUUR. Esto podría reducir el nivel funcional de ARN^tLeuUUR que participa en el proceso de la síntesis de proteína mitocondrial ¹⁷.

Años más tarde del descubrimiento de la mutación A3243G, el segundo punto de mutación, era la sustitución de T por C en la posición nucleotídica 3271 en el tRNA Leu UUR del ADNmt. Con los años, otras mutaciones puntuales en el ADNmt han sido encontradas en pacientes con MELAS, revelando su heterogeneidad genética. Sin embargo, la mutación A3243G sigue siendo responsable de aproximadamente el 80% de los pacientes con y MELAS T3271C se investigaron en aproximadamente un 10%, pero hasta el 10% de los pacientes MELAS con mutaciones de ADNmt siguen siendo desconocidos ¹⁷.

1.2.3. Patrón hereditario

Esta enfermedad se hereda exclusivamente por vía materna, ya que es el óvulo el que aporta el citoplasma de huevo fecundado, pues las mitocondrias del espermatozoide se eliminan por un proceso activo en los primeros estadios de división celular. Por lo cual, la madre transmite su genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero solamente sus hijas serán capaces de transmitirlo a la siguiente generación ^{7,18}.

No debemos confundirla con la herencia ligada al sexo, ya que en ésta el gen se encuentra en los cromosomas sexuales, dentro del ADNn. Las proporciones de varones y mujeres afectados en el tipo de herencia materna son aproximadamente iguales (Figura 3), dado que la herencia materna no sigue las leyes de Mendel y se le suele aplicar el término de herencia no mendeliana ⁷.

La variación fenotípica dentro de la misma familia es causada por la diferente proporción de mitocondrias mutadas que reciben los distintos miembros de la familia. Esto determina que la enfermedad puede estar enmascarada por la ausencia de manifestaciones en la madre o los hijos, debido a la presencia de una pequeña proporción de mitocondrias anormales en las células de los tejidos susceptibles ¹⁹.

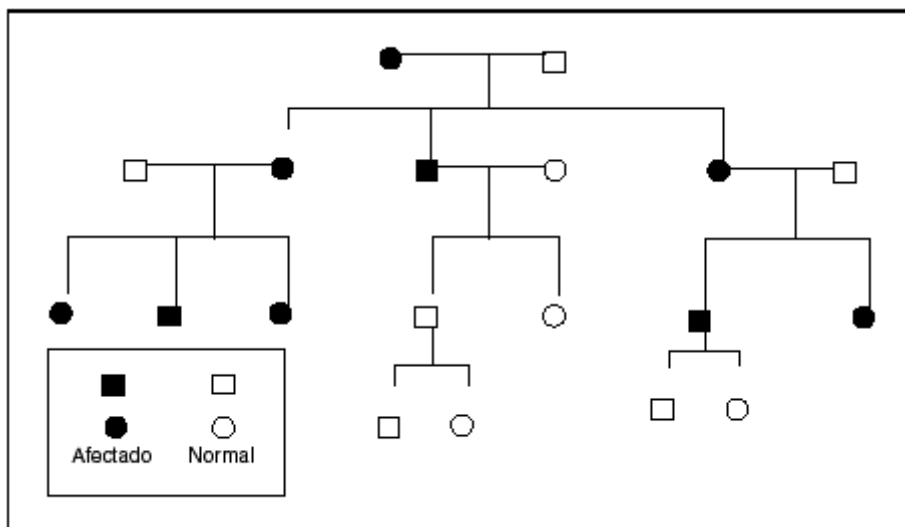


Figura 3. Árbol genealógico de herencia materna ²⁰

1.2.4. Síntomas y criterios para el diagnóstico

Los síntomas más comunes con los que se inicia la enfermedad son espasmos tónico-clónicos, cefaleas de tipo migrañoso, anorexia, vómito, intolerancia al ejercicio, debilidad proximal de las extremidades, diabetes, además de presentar episodios de encefalopatía aguda y deterioro de la conciencia. También es común la pérdida sensorial neuronal o auditiva ²¹. El pronóstico de la enfermedad es desfavorable, los pacientes pueden morir durante un episodio de apoplejía ²².

Puede estar acompañado de síntomas visuales que incluyen hemianopsia (visión alterada o ceguera para la mitad del campo visual) y ceguera cortical (deterioro de la visión debido a las lesiones en el área de la corteza cerebral que regula la visión) ¹⁶, además de retinopatía pigmentaria hasta el 40%, así como maculopatía y deterioro de nervio óptico ⁹.

También podemos encontrar afectaciones relacionadas con el sistema nervioso central tales como elementos extra piramidales, como corea y parkinsonismo, ataxia, y sordera neurosensorial ⁹.

A nivel del miocárdico se puede detectar cardiomiopatía hipertrófica, además de un trastorno de la conducción miocárdica ⁹, siendo relacionada su presencia con un peor pronóstico al poder evolucionar rápidamente hacia el shock cardiogénico e incluso hacia la muerte ¹¹.

En cuanto al sistema digestivo son frecuentes los trastornos de la motilidad, con alternancia de constipación-diarrea, e incluso pseudo-obstrucción intestinal, así como vómitos ⁹.

También puede ocurrir fallo renal, además de patologías endocrinas como hipopituitarismo, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, fallo ovárico y complicaciones obstétricas ⁹.

En cuanto a los criterios a tener en cuenta para el diagnóstico varía según distintos autores.

Las manifestaciones clínicas para el diagnóstico de este síndrome, según Padín et al. tienen que cumplir la siguiente triada ¹³:

- Acidosis láctica o por medio de una biopsia muscular la presencia de fibras roja rasgadas o ambas ¹³.
- La encefalopatía: caracterizada por presentar crisis convulsivas, demencia o ambas ¹³.
- Episodios Stroke-like: accidentes cerebrovasculares antes de los 40 años ¹³, son episodios que recuerdan a un ictus, pero no son de origen vascular como una hemorragia o una embolia. Los episodios se inician con vómito, cefaleas y déficits visuales, seguidos de hemiplejía. Estos episodios se presentan clínicamente con afasia parcialmente reversible, pérdida de la visión cortical, debilidad motora, dolores de cabeza, alteración del estado mental y convulsiones con la acumulación progresiva de una eventual déficit neurológico ²³.

Los episodios similares a accidente cerebrovascular son uno de los criterios diagnósticos para MELAS, y se espera que todos los pacientes tengan esta manifestación clínica. El episodio de ictus, puede ocurrir solo, o asociado con signos de encefalopatía, como las convulsiones. El resultado clínico de los episodios similares a accidente cerebrovascular es más benigno, con

una mejoría de los síntomas en unos pocos meses, que los síntomas de encefalopatía, como las convulsiones o la demencia, que pueden empeorar progresivamente ¹⁷.

Los criterios descritos por Hirano et al. en 1992 para el diagnóstico del síndrome MELAS incluía los siguientes eventos ¹⁷.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de Hirano para MELAS ¹⁷

Criterios absolutos	Criterios de apoyo
Encefalopatía (demencia/convulsiones)	El desarrollo normal
Episodios tipo ictus en edad temprana	Dolor de cabeza recurrente
Evidencia de la disfunción mitocondrial (fibras de acidosis láctica o rojas rasgadas en la biopsia muscular)	Vómitos recurrentes

El diagnóstico definitivo requiere de todos los criterios absolutos, además de poder presentar alguno de los criterios de apoyo.

El grupo de investigación japonés de *Yatusaga* que estudiaba el síndrome, describió otros nuevos síntomas para su diagnóstico:

Tabla 2. Criterios de diagnóstico del estudio de Yatsuga et al., 2012 ¹⁷

Categoría A.	Categoría B.
Hallazgos clínicos de episodios similares a accidente cerebrovascular	La evidencia de disfunción mitocondrial
Dolor de cabeza con vómitos	Los altos niveles de lactato en plasma/LCR o deficiencia de las actividades de enzimas relacionadas con actividades mitocondriales
Convulsiones	Alteraciones mitocondriales en la biopsia muscular
Hemiplejía	Definitiva mutación genética relacionada con MELAS
Carguera cortical hemianopsia	
Lesión focal aguda observada a través del cerebro	

Los criterios definitivos son dos características A y dos características del B. Los criterios de apoyo pueden ser un elemento de la categoría A y dos elementos de la categoría B.

Dado que los pacientes con MELAS suelen comenzar con cefalea, confusión mental y fiebre, no es infrecuente interpretar inicialmente el cuadro como una posible encefalitis herpética ²¹.

1.2.5. Prevalencia

El Síndrome MELAS se considera una enfermedad rara. Ciertos estudios observan que solo afecta a 16,3 personas de cada 100000, es decir, afecta al 0,000163% de la población ²⁴.

Investigaciones realizadas en Inglaterra muestra una incidencia global de 12,48 por 100000 habitantes en este tipo de enfermedades mitocondriales, y concretamente de este síndrome

refleja una prevalencia absoluta del 0,06%, es decir, 60 por cada 100000 individuos en la población general ²⁵.

Otro estudio realizado en Finlandia muestra que la prevalencia en niños es de 18,4 por cada 100000 individuos, y la de adultos afectado es de 16,3 por cada 100000. Un estudio realizado en Japón muestra que existe una frecuencia diferente para adultos y niños: menos de 0,18 por cada 100000 en adultos y 0,50 por cada 100.000 en niños. Similar a la prevalencia de adultos afectados, que observan en un estudio realizado en Australia, de 16,3 por cada 100000 habitantes ²⁵. En la literatura consultada no se ha encontrado información sobre la prevalencia en España.

Los trabajos analizados muestran que los pacientes afectados suelen ser jóvenes-adultos debido a la alta mortalidad a edades tempranas. La edad de aparición de la enfermedad suele ser antes de los 40 años, un 79% de los afectados son menores de 20 años, y la gran mayoría de los pacientes tiene entre dos y diez años ⁸. En la bibliografía revisada no se han encontrado datos estadísticos de lactantes afectados ¹⁴.

1.2.6. Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento curativo específico para este síndrome, se han utilizado y probado diversos tratamientos y drogas con la esperanza de detener el progreso de la enfermedad y deterioro de los pacientes, junto con terapias para lograr un incremento en la producción de ATP. Se han utilizado antioxidantes, sustratos y cofactores de la cadena respiratoria en forma de vitaminas como la tiamina (B1), Riboflavina (B12), nicotinamida, coenzima Q10, corticoides, ácido fólico, vitamina C, pero todas con bajos niveles de éxito ¹³. La administración de corticoides en esta enfermedad se ha podido asociar a una mejoría clínica de los pacientes, pero solamente se han observado en la fase aguda del síndrome, mediante la resolución de síntomas neurológicos agudos, sin embargo, en un largo periodo de tiempo el uso de este tipo de medicamentos está asociado a ciertos riesgos, como el aumento del catabolismo ²⁵.

Se está experimentando con la L-arginina, que es un aminoácido semiesencial, que participa en la síntesis de proteínas. Los investigadores observan que con este tratamiento se genera una rápida reducción en la severidad de los episodios *stroke-like* ²⁵.

Las opciones de tratamiento son limitadas, la terapia de apoyo y el asesoramiento genético son un componente importante del tratamiento del paciente ²⁶.

En el tratamiento sintomático centrado en los síntomas, se utiliza: bicarbonato de sodio para el tratamiento de la acidosis láctica; para tratar la epilepsia, se utilizó la carbamazepina o diazepam; ventilación mecánica invasiva o no invasiva para la insuficiencia respiratoria; y un régimen anti-arritmia regular para retrasar la miocardiopatía e insuficiencia cardíaca ²⁷.

2. JUSTIFICACIÓN

La elección de este tema para el trabajo de fin de carrera se debe, en parte, a la escasa formación que se presta en el plan de estudios a la disciplina de Genética Humana. Por otra, al interés por conocer las enfermedades raras de tipo hereditario, puesto que su mortalidad es muy alta, sobre todo en personas jóvenes, a pesar de ser bastante baja su prevalencia. Todo ello con el fin de poder prestar la atención adecuada a pacientes y familiares desde la labor enfermera.

3. COMPETENCIAS

Teniendo en cuenta el REAL DECRETO 1393/2007, de 29 de octubre, las competencias que he adquirido tras la realización del Trabajo de Fin de Grado son las siguientes:

Específica: Capacidad de integrar las competencias adquiridas en las materias que componen el Plan de Estudios del Título de grado en Enfermería en el diseño, planificación, presentación y defensa de la resolución de un problema o situación de salud determinada.

Transversales:

- C.T.2. Capacidad para aplicar el razonamiento crítico
- C.T.3. Capacidad de análisis y síntesis
- C.T.17. Capacidad para usar adecuadamente medios informáticos y nuevas tecnologías
- C.T.18. Capacidad para demostrar habilidades de investigación
- C.T.19. Capacidad para desarrollar habilidades de gestión de la información

4. OBJETIVOS

General:

1. Conocer la evidencia científica relacionada con el síndrome MELAS, una enfermedad rara de herencia mitocondrial.

Específicos:

1. Revisar las pruebas utilizadas en el diagnóstico.
2. Conocer las pautas a seguir en el cuidado tanto de los pacientes que padecen algún tipo de enfermedad rara, así como en sus cuidadores.

5. METODOLOGÍA

La búsqueda de los artículos se hizo, entre los meses de febrero y mayo de 2017, a través de las bases de datos LILACS, MEDLINE y Dialnet, los motores de búsqueda de Google académico y PubMed, las webs oficiales de organismos nacionales e internacionales, como la Federación Española de Enfermedades Raras (<http://www.enfermedades-raras.org/>) y Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>). Además de en la biblioteca virtual como SciELO, y en el portal Mediagraphic. Además, se ha utilizado el gestor bibliográfico Mendeley.

Las palabras clave usadas para realizar la búsqueda fueron: Síndrome MELAS, MELAS, enfermedad mitocondrial, cuidados enfermeros, enfermedades raras, *Syndrome MELAS, Diagnostic*. Los criterios de selección fueron: relevancia del artículo, estudios en humanos y años de publicación de los trabajos entre 2007-2017, a excepción de uno publicado en 2005 por su especial relevancia.

La selección de los artículos se hizo siguiendo la estrategia que figura en la tabla 3. Una vez leídos los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos, tras introducir las palabras clave y sus

conectores en las distintas fuentes documentales, se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión. También se ha tenido en cuenta la guía de apoyo psicológico publicada por la Federación Española de Enfermedades raras.

Los documentos seleccionados se obtuvieron a texto completo y fueron analizados para extraer la información más importante, así como sintetizarla, ordenarla y discutirla.

Tabla 3. Estrategia de búsqueda

Fuentes Documentales	Palabras clave y conectores	Artículos obtenidos	Artículos seleccionados
LILACS	MELAS	19	2
	Síndrome MELAS	13	2
PubMed	Syndrome MELAS And Diagnostic	74	7
MEDLINE	MELAS	316	4
	Syndrome MELAS and diagnostic	164	1
SciELO	MELAS	7	3
	Enfermedad mitocondrial	17	1
	Enfermedades raras	38	2
Medigraphic	MELAS	116	4
Dialnet	Síndrome MELAS	12	1
Google Académico	Cuidados enfermeros en enfermedades raras. 1 artículo seleccionado de Elsevier. Mutación del ADNmt. 1 artículo seleccionado de SciELO. Enfermedades mitocondriales. 1 documento seleccionado.		

6. RESULTADOS

Tras la revisión realizada se han seleccionado un total de 13 artículos de casos clínicos que se han utilizado para resolver el primer objetivo. En el Anexo I, se muestran los resúmenes de los casos clínicos analizados.

El Anexo II recoge el resumen de 10 artículos de revisión y estudios utilizados para discutir tanto el primero como el segundo objetivo planteados en esta revisión.

7. DICUSIÓN

7.1. Métodos de diagnóstico

Tras realizar un análisis de los trabajos seleccionados sobre los métodos de diagnóstico que pueden ser útiles para diferenciar esta enfermedad de otras consideradas raras, destacan cinco de Diagnóstico por imagen; uno Bioquímico; uno de Biología molecular y uno Histológico. En la tabla 4 se muestra lo que se puede detectar con cada uno de ellos.

Tabla 4. Resultados de Métodos de Diagnóstico

Diagnóstico por imagen	
Método	Detecta
Resonancia Magnética (RM) ^{13, 24-26, 28-30}	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones hiperintensa potenciadas en T2 con afectación tanto en la sustancia gris como en la blanca, debido a la demanda metabólica - Afectación en las zonas parietales, occipitales y temporales, diferente del patrón isquémico del derrame cerebral. - Se puede observar atrofia cerebral descompensada con la edad del paciente - En las fases agudas de la enfermedad aparecen una serie de lesiones que no se limitan a territorio vascular, por lo que podemos deducir que los episodios <i>stroke-like</i> no son de etiología vascular. - En las fases subagudas o crónicas aparecen señales hiperintensas en T1 compatibles con necrosis laminar cortical. - En algunos casos podemos encontrarnos con imágenes que imitan una encefalitis herpética.
Tomografía axial computarizada (TAC) ^{15, 21, 31}	<ul style="list-style-type: none"> - Calcificaciones o infartos en núcleos basales, durante los episodios agudos - Áreas de hipodensidad en los hemisferios cerebrales, sobre todo en zonas parieto-occipitales durante la fase aguda - Al igual que en la RM podemos diferenciar zonas infartadas que no corresponden a un territorio vascular concreto.
Tomografía con emisión de positrones (PET) ^{28, 32}	<ul style="list-style-type: none"> - Este método muestra el metabolismo de la glucosa, el estrés metabólico regional y el flujo sanguíneo en zonas lesionadas - En este síndrome aparece una recaptación de glucosa descendida sobre todo en la zona temporal y occipital.
Electroencefalograma (EEG) ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Actividad de fondo enlentecida con descargas periódicas lateralizadas (pueden visualizarse semanas después del brote)
Espectroscopia ^{25, 32}	<ul style="list-style-type: none"> - En lesiones <i>stroke-like</i> hay disminución de N-acetil aspartato y un aumento en el lactato, indicando aumento del glucólisis anaerobia y pérdida de la integridad neuronal.

Tabla 4. (Continuación) Resultados de Métodos de Diagnóstico	
Análisis bioquímicos	
Método	Detecta
Estudio de lactato ^{23, 28, 30, 31}	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios en el LCR y en sangre. - El nivel de lactato en sangre suele estar elevado, aunque también puede presentarse en niveles normales o levemente aumentadas hasta las fases más avanzadas de la enfermedad. - El lactato puede variar dependiendo de las etapas de la enfermedad, pudiendo ser un marcador de la gravedad de la enfermedad. - La elevada concentración de lactato puede estar relacionado con el grado de deterioro neurológico.
Análisis moleculares ^{9, 27, 29, 33}	
	<ul style="list-style-type: none"> - El examen genético es una de las pruebas que con más certeza nos confirma el diagnóstico de la enfermedad. - Presentando una mutación puntual, la sustitución de A por G en la posición 3243 del ADNmt. - La reacción de polimerasa en cadena (PCR) en sangre, es el método principal por el que se realiza. - La carga de mutación en la sangre es menor que en la orina, pero como el procesamiento de la muestra de orina es más difícil, se suele utilizar el de la sangre
Análisis histológicos	
Biopsia muscular ^{23, 28, 29}	<ul style="list-style-type: none"> - Se observar las fibras rojo rasgadas (FRR) - Se realiza través de la tinción Tricrómo Gomori, de observa una proliferación de mitocondrial anormales en tamaño y numero. - También se puede determinar con la tinción Citocromo C oxidasa. - La ausencia de positivo en este tipo de pruebas no quiere descartar la ausencia de esta enfermedad

El estudio de *Menéndez et col.*²⁸, confirma que los niveles de ácido láctico no sirven para descartar la enfermedad, al igual que el estudio de *Fernández et col.*²¹.

Los estudios de *Conforto et col* y *Chen C et col.*³⁴ están a favor de los dos anteriores, pero recalcando que los niveles de ácido láctico son inespecíficos, aunque den datos sobre la gravedad de la enfermedad. Al contrario que el estudio de *Lorenzoni et col.*³¹ que afirma que los niveles de lactato son importantes, puesto que nos puede indicar disfunción mitocondrial en casi todos los casos. El estudio de *Lu J et col.*²⁷ argumenta que los biomarcadores séricos son útiles, a pesar de que carecen de especificidad.

En el estudio de *Menéndez et col.*²⁸ las técnicas de neuroimagen como TAC y RM sirven para el diagnóstico de la enfermedad, pero ninguna de estas pruebas incluyendo la biopsia muscular sirven para descartar un síndrome MELAS, a diferencia del estudio de *Contreras P et col.*¹⁵ en el cual el diagnóstico definitivo de enfermedad mitocondrial se confirmó a través de las

pruebas de estudios clínicos, como los niveles de ácido láctico elevados, la biopsia muscular, el estudio radiológico como el TAC, y el estudio genético.

Los autores *Ruiz-Siebold PP et col.*²⁹ al igual que *Padín CE et col.*¹³ afirman que el diagnóstico de una enfermedad mitocondrial sobre todo se basa en la sospecha clínica, la cual se debería iniciar por una anamnesis, un examen físico y sobre todo un estudio de los antecedentes familiares y personales. Pero solamente analizando los síntomas no es suficiente para confirmar una enfermedad, por ello, hay que realizar una serie de pruebas para su diagnóstico, entre los que destacan el estudio metabólico en sangre y orina y las técnicas de neuroimagen.

*Espinoza-López DC et col.*²⁴ dice que ante la sospecha lo más importante es realizar estudios complementarios, como exámenes completos de sangre, entre los que incluye los niveles de lactato, analítica de orina, estudios de LCR con los niveles de lactato, técnicas de neuroimagen, estudios neurofisiológicos, valoración neuero oftalmológica y cardiológica. Al igual que los autores *Seijo A et col.*¹² el cual dice que para realizar un diagnóstico certero es necesario un alto índice de sospecha clínica, además de la anamnesis, antecedentes familiares por vía materna y la realización de pruebas complementarias como analíticas, pruebas de imagen, técnicas histoquímicas, EEG, estudio genético.

*Muñoz-Nevárez LA et col.*²⁵ explicita que aparte de las manifestaciones clínicas que hay que tener en cuenta para poder diagnosticar la enfermedad, tenemos que tener en cuenta sobre todo los estudios de neuroimagen, y que la RM es la pieza clave para el diagnóstico.

*Escalante-Gavancho C et col.*⁸ comenta que las neuroimágenes de la TAC son inespecíficas, y que el diagnóstico más real es a través de los exámenes genéticos. Al igual que *Legnani M et col.*⁹ afirman que el diagnóstico absoluto para esta patología es el examen genético.

*Fernández-Valverde F et col.*²¹ al igual que el estudio de *Escalante-Gavancho C et col.*⁸ dice que a TAC no siempre es de ayuda, pero que la RM sí que puede ayudar en el diagnóstico y que lo determinante para diagnosticar la enfermedad es el estudio genético.

*Conforto A et col.*³³ afirma que la biopsia muscular con la tinción de FRR con Tricrómo de Gomory, sí que son reacciones cruciales en el diagnóstico de la enfermedad, al igual que el estudio de *Lorenzoni PJ et col.*³¹.

*Lorenzoni PJ et col.*³¹ recalca que la RM también es un método fiable para su diagnóstico, además de la biopsia muscular. Es decir que el análisis molecular no debe ser el único criterio de diagnóstico para MELAS, semejante al estudio de *Chen C et col.*³⁴ que recalca que la TC y RM muestran cambios radiológicos típicos de MELAS.

El estudio de *Muñoz N et col.*¹¹ establece que el diagnóstico se puede realizar mediante un test genético o biopsia muscular que revele la presencia de fibras rojo-rasgadas.

Según *Corr et col.*²⁶ una RM con espectroscopia ofrece un importante complejo de diagnóstico, junto con el análisis del ácido láctico del LCR durante los episodios agudos, además de la presencia de FRR en la biopsia muscular. A diferencia del estudio de *Lu J et col.*²⁷ que afirma que las técnicas de neuroimagen dan los primeros indicios para el diagnóstico. La biopsia del músculo esquelético y los estudios, mutacionales ayudan en el diagnóstico

*Saneto R et col.*³⁰ al igual que *García L et col.*³⁵ aclaran que se necesitan múltiples modalidades para llegar a un diagnóstico certero, es decir un enfoque multidisciplinar (clínica,

bioquímica, neuroradiología y genética), pero *García L et col.*³⁵ hace una distinción en la que prioriza ante todo las imágenes como herramienta primordial.

7.2. Cuidados en pacientes y cuidadores

El estudio de *Fanny Cortés M.*³⁶ destaca la importancia de un diagnóstico temprano, además del apoyo que ejercen los familiares y las asociaciones de enfermedades raras. También observa que aparte de los síntomas que están implicados en este tipo de enfermedades, aparecen otro tipo de problemas asociados, como el desconcierto y la desorientación en el momento del diagnóstico, el rechazo social, la pérdida de autoestima, la desinformación sobre los cuidados, ayudas, tratamientos, y sobre todo por la falta de medicamentos. Lo que puede generar a los pacientes, familiares y cuidadores, situaciones de estrés, ansiedad y desamparo. Para evitar todo este tipo de problemas, la autora, propone una serie de pautas, como por ejemplo desarrollar políticas de salud adecuadas, aumentar la cooperación internacional en la investigación científica, aumentar y compartir el conocimiento científico de todas las enfermedades raras, desarrollar nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de apoyar a los pacientes y familias con menos recursos.

A la hora de obtener información sobre los cuidados prescritos para aplicar a pacientes que padecen este síndrome, he de decir que en los artículos revisados no tratan esta enfermedad de forma diferente al resto de las enfermedades raras. Sin embargo, sí existe una guía de actuación publicada ante este tipo de enfermedades, que podría ser aplicado en los pacientes con síndrome MELAS y sus cuidadores. Se trata de “La guía de apoyo psicológico para enfermedades raras”³⁷ que describe una serie de etapas por las que pasan los enfermos y su entorno y cómo afrontarlas (tabla 5).

Otra de las cosas que hay que tener en cuenta es que el estrés puede ser un factor de riesgo para que los signos y síntomas de la enfermedad aparezcan o se agraven, es decir, la atención continua por la aparición de los síntomas propios de la enfermedad, pueden llegar a convertirse en angustia y estrés³⁷.

El estrés se puede prevenir de tres maneras; de manera primaria previniendo la aparición del estrés, de forma secundaria reduciendo/eliminando el estrés y de manera terciaria previniendo la aparición de daños derivados del estrés detectado³⁷.

El estrés se puede reducir/eliminar, apartando los factores causantes, cambiando el estilo de vida, las creencias, y controlando las respuestas del estrés, todo esto puede ser ayudados con apoyos sociales o sanitarios³⁷.

Desde enfermería se puede colaborar en la reducción/eliminación del estrés que, si se consigue, puede contribuir a disminuir las respuestas de activación fisiológica, es decir, controlando la tensión arterial, las taquicardias, cefaleas, sudoración, reduciendo la tensión muscular, aumentando la dilatación arterial y la oxigenación, regularizando el ritmo respiratorio, disminuyendo la actividad del sistema simpático y de la secreción de adrenalina, noradrenalina, colesterol y ácidos grasos, además de mejorar el sistema inmunológico. Todo ello se puede conseguir mediante el control de técnicas de relajación, entre los que podemos encontrar métodos, como³⁷ :

Tabla 5. Etapas ante el diagnóstico de la enfermedad ³⁷

Fases	Aparición	Síntomas	Intervención
Fase I. Incertidumbre y confusión	Primeros síntomas	- Búsqueda de información	- Evitar la ampliación de la información, hasta la aclaración del diagnóstico
Fase II. Desconcierto	Recibir el diagnóstico	- Bloqueo emocional - Temor y miedo - Angustia - Desamparo	- Dar información por parte del especialista - Abordaje según aparición de síntomas - Buena comunicación y relación de confianza entre paciente-familiares- profesional
Fase III. Oposición y aislamiento	Dificultad para aceptar el diagnóstico	- Negación - Distanciamiento	- Respeto a los sentimientos - Dar tiempo para asimilar la enfermedad
Fase IV a. Rabia	Cuando se elimina la negación	- Frustración - Impotencia	- Trato con naturalidad, comprensión - Poner límites en relaciones violentas - Potenciar la autonomía y la toma de decisiones ante los recursos y tratamientos. - Evitar cambios drásticos de hábitos y estilos de vida
Fase IV b. Tristeza	Superación de la negación	- Abatimiento - Desganado - Aislamiento	- Comprender y expresar sentimientos - Grupos de ayuda o autoayuda - Ayuda de profesionales sanitarios para evitar la depresión.
Fase V. Adaptación	Superación de todas las fases	- Adecuación a la escala de valores y patrones de relación - Visión positiva	- Presentar iniciativas ante la enfermedad - Hablar de la enfermedad

- Relajación progresiva de Jacobson: posibilita la identificación del estado de tensión de cada parte del cuerpo para conseguir llevarlos hasta el estado de relajación. Consiste en la relajación progresiva de los distintos grupos musculares a través de ejercicios de contracción-relajación de los grupos musculares, para luego poder relajar estas zonas en momentos de tensión ³⁷.
- Entrenamiento autógeno de Schultz: permite generar por auto sugestión estados propios de la relajación; sensación de calidez, bienestar, calma. Comenzando por las extremidades y avanzando de forma gradual, consiguiendo llegar a un estado de relajación profunda ³⁷.
- Técnicas de respiración: la respiración adecuada favorece la relajación, pero en situaciones estresantes se acelera. Mejorar la respiración reduce la ansiedad, la tensión, la fatiga y facilita la recuperación. Un adecuado control de la respiración permite una correcta oxigenación del organismo, lo que conlleva un menor gasto energético y dificulta la aparición de la fatiga y malestar general ³⁷.

En cuanto a las pautas a seguir por el personal sanitario, *Avellaneda A et col.* ³⁸ comentan que el diagnóstico precoz es vital para una evolución lo más confortable para el paciente, desde atención primaria es imprescindible detectar los signos precoces de la enfermedad, para su derivación al especialista. También critica la escasa formación que tienen los profesionales ante esta clase de enfermedades raras, planteando un nuevo modelo de atención que oriente y pueda mejorar los problemas y consecuencias derivadas de estas enfermedades, incluyendo la atención especializada, los centros base y las asociaciones, además de satisfacer las necesidades de información, autogestión de la enfermedad y la atención a la dependencia. En los que el cuidado este centrado en la valoración integral del usuario, donde puedan participar el usuario y las familias, controlando la sintomatología, considerando los beneficios de la rehabilitación, priorizando la calidad de vida, además de potenciar el trabajo en equipo.

García Ribes M et col. ³⁹ en su estudio da una serie de pautas sobre el protocolo a seguir en una institución sanitaria, conocido como el protocolo DICE-APER que permite a las familias y a los equipos de atención primaria y atención especializada ayudar a estas personas de la manera más eficaz. Entre las que destaca el diagnóstico correcto, la transmisión de la información, la coordinación entre los servicios y la comunicación del caso. Pero añaden que además de cumplir este protocolo no hay que olvidar atender a los pacientes, sino que hay que seguir cubriendo sus necesidades.

8. CONCLUSIONES

Tras el análisis de los artículos seleccionados se llega a las siguientes conclusiones:

1. Por el momento, los autores no se ponen de acuerdo en qué método utilizar para el diagnóstico de la enfermedad. La mayoría de ellos coinciden en que se deben utilizar un conjunto de diferentes pruebas, entre las que se incluyen las pruebas de neuroimagen, los exámenes genéticos, la biopsia muscular y los estudios bioquímicos, sin olvidarnos de la clínica de la enfermedad, además de los antecedentes familiares. Pero dando más importancia a las pruebas de neuroimagen, y a los exámenes genéticos.
2. La existencia de un diagnóstico precoz es necesario para la evolución favorable del paciente.
3. En los cuidadores los síntomas más comunes son ansiedad y estrés.
4. Desde enfermería, sobre todo, hay que ayudar a los pacientes con enfermedades raras a gestionar su estrés para prevenir la aparición o el empeoramiento de los síntomas relacionados con la enfermedad.
5. Es fundamental que los servicios de atención a estos pacientes tanto sanitarios como no sanitarios trabajen de forma coordinada en la atención del paciente y sus cuidadores.
6. Sería conveniente solicitar de las autoridades sanitarias públicas y privadas mayor aporte económico para avanzar en la investigación de este tipo de enfermedades, muchas veces olvidadas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (DLE) - Edición del Tricentenario: Emoción [Internet]. 2017 [cited 2017 May 28]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=0TYpfPc>
2. Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R, et al. Molecular biology of the gene. Vol. 7th editio, Nature. 2013.
3. rosalindfranklin_photo51.jpg (791×450) [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: https://writescience.files.wordpress.com/2012/11/rosalindfranklin_photo51.jpg
4. adn.png (824×688) [Internet]. [cited 2017 May 25]. Available from: http://1.bp.blogspot.com/-yqH_FGqvz1U/U0mBQl6myfl/AAAAAAAAAE/wXqpcx_VzNY/s1600/adn.png
5. Álvarez V. Estudio multidisciplinar de la variabilidad del ADN mitocondrial en poblaciones humanas. Tesis Dr [Internet]. 2008 [cited 2017 Mar 20];320. Available from: <https://books.google.es/books?id=wdqllslzHKMC&pg=PA20&dq=herencia+mitocondrial&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwkickjb3OXSAhUnsFQKHTIRD9AQ6AEIQjAH#v=onepage&q=herencia+mitocondrial&f=false>
6. Puñal J, Castro-Gago M. INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES. tinitus.com.ar [Internet]. [cited 2017 Mar 8]; Available from: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15-enfmitocon.pdf>
7. Zylberberg AD, Lebiezinska M, Karkucinska-Wieckowska A, Wojtala A, Suski JM, Szabadkai G, et al. Capítulo vii. Bernoulli [Internet]. 2013 [cited 2017 May 16];45(1):129–54. Available from: <https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/1341/1388>
8. Escalante-Gavancho C, Vattuone-Echevarría JA, Candia-Rivera E, Isidro-Huarcaya J, Escalante-Canorio J. MELAS en el Perú: reporte de caso. Revista de Neuro-Psiquiatria [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 7]; 78(4) 253 p. Available from: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RNP/article/view/2654/2534>
9. Legnani M, Arciere B, Boero A, Méndez T, Pérez C. SÍNDROME DE MELAS como causa inhabitual de ACV isquémico Presentación de un caso clínico Presentation of a clinical case. Rev uruguayana [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 7];1(2):53–8. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n2/v1n2a07.pdf>
10. Fryer RH, Bain JM, De Vivo DC. Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS): A Case Report and Critical Reappraisal of Treatment Options. Pediatr Neurol [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 May 14];56:59–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797286>
11. Muñoz-Guillén N, León-López R, Ferrer-Higueras MJ, Vargas-Vaserot FJ, Dueñas-Jurado JM. Coma arrefléxico en el síndrome de MELAS. Rev Clínica Española [Internet]. 2009 Aug [cited 2017 May 24];209(7):337–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256509718181>
12. Seijo Á, Orjales M, Benavent J. MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med intensiva [Internet]. 2008 [cited 2017 May 24]; Available from: <http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-intensiva-64-articulo-melas-claves-del-diagnostico-tratamiento-S0210569108709252?referer=buscador>
13. Padín CE, Zirulnik ER, Rita Abraham C, Rojas Salazar EG. Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidente cerebrovascular, síndrome de MELAS. Reporte de un caso clínico. Gac méd Bolív [Internet]. [cited 2017 Mar 7];38(1):34–7. Available from: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v38n1/38n1a9.pdf>
14. Guevara-Campos J. Encefalopatía infantil asociada con la mutación A3243G MELAS. 2007 [cited 2017 Mar 7];48(2):243–8. Available from: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v48n2/art11.pdf>

15. Contreras PN, José Elso MT, Ramírez DC, Cartier LR. Pseudo-infarto cerebral como primera manifestación de un MELAS tardío Stroke-like as the first debut late onset MELAS Introducción. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* [Internet]. 2008 [cited 2017 Mar 7];46(461):35–42. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/rchnp/v46n1/art05.pdf>
16. Cataldo LR, Olmos P, Smalley SV, Díez A, Parada A, Gejman R, et al. Heteroplasmia de la mutación del ADN mitocondrial m.3243A>G en la diabetes y sordera de herencia materna. *Rev Med Chil* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 May 28];141(3):305–12. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, Silvado CES, Scola RH. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 May 21];73(11):959–67. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015001100959&lng=en&tlng=en
18. Harrison-Gómez C, Ashley Harrison-ragle., Macías-Hernández. A, Verónica Gerrero-Sánchez. Mutación de ADN mitocondrial A3243G y expresión fenotípica heterogénea. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2009 [cited 2017 Mar 7];47(2):219–25. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2009/im092t.pdf>
19. García-Alix A. Evaluación neurológica del recién nacido [Internet]. [cited 2017 May 16]. 1157 p. Available from: https://books.google.es/books?id=csFjx1iB2vsC&pg=PA50&dq=herencia+mitocondrial+materna&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwinrqr4_TTAhWC6xQKHSygBKA4ChDoAQgiMAA#v=onepage&q=herencia+mitocondrial+materna&f=false
20. Tejerizo-García A, Hernández-Hernández L, Henríquez A, González-Rodríguez SP, Ruiz MA, Alcántara R, et al. Enfermedades mitocondriales y gestación. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2005 Apr [cited 2017 May 25];32(2):61–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210573X0573478X>
21. Fernández-Valverde F, Tena-Suck ML, Vargas-Cañas S, Salinas-Lara C, García-Márquez A, Collado-Ortiz MÁ. Mujer de 17 años de edad con cefalea, ictus y crisis epilépticas. *Gac Med Mex* [Internet]. 2009 [cited 2017 Mar 7];145(5):427–31. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2009/gm095k.pdf>
22. Orphanet: MELAS [Internet]. [cited 2017 May 23]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=550
23. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism* [Internet]. 2015 [cited 2017 May 21]; 116(1-2): p. 4–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ponton.uva.es/science/article/pii/S109671921530024X>
24. Espinoza-lópez DA, Vargas-cañas. ES, Díaz-alba. A, Morales-Briceño. H, Ramírez-jiménez. C, Fernández-valverde. F, et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS). *Arch Neurocién.* 2012;17(2):138–41.
25. Muñoz-Nevárez LA, Martín-Nares E, Ontiveros-Mercado H, Alvarado-Verduzco H, Valerdi-Contreras L, Guadalupe Ramírez-Guzmán M. www.medigraphic.org.mx Caso clínico MELAS: una serie de casos del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde». *Rev Endocrinol y Nutr* [Internet]. [cited 2017 Mar 7];21(3):20–2013. Available from: <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>
26. Corr A, Gaughan M, Moroney J, Looby S. MELAS, an important consideration in the adult population presenting with unusual and recurrent stroke-like episodes. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014 Jan 28 [cited 2017 May 21];2014:bcr2013201640-bcr2013201640. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473421>
27. Lu J, Huang Y. Childhood mitochondrial encephalomyopathies: clinical course, diagnosis, neuroimaging findings, mtDNA mutations and outcome in six children. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2017 May 21];39:60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24069936>
 28. Menéndez M. Archivos de Medicina. [Internet]. Vol. 1, Archivos de medicina, ISSN-e 1698-9465, Vol. 1, Nº. 1, 2005. Asociación Española de Médicos Internos Residentes; 2005 [cited 2017 Mar 7]. 1 p. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1057160>
 29. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DWW. Neuroimaging of mitochondrial disease [Internet]. *Mitochondrion*. NIH Public Access; 2008 [cited 2017 May 14]; 8(5-6) p. 396–413. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590986>
 30. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Arndt RC, Freund AA, Bruck I, et al. MELAS: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2009 Sep [cited 2017 May 14];67(3a):668–76. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2009000400018&lng=en&tlng=en
 31. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS [Internet]. *Brain and Development*. 2011 [cited 2017 May 21]; 33(4): 283–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/ponton.uva.es/science/article/pii/S0387760410001415>
 32. Ruiz-Siebold PP, Canales F P. Enfermedades mitocondriales: diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven a propósito de un caso. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Mar 8];51(1):25–31. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272013000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 33. Conforto AB, Yamamoto FI, Oba-Shinjo SM, Pinto JGC, Hoshino M, Scaff M, et al. Screening for melas mutations in young patients with stroke of undetermined origin. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 May 14];65(2 B):371–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000300001&lng=en&tlng=en
 34. Chen C, Xiong N, Wang Y, Xiong J, Huang J, Zhang Z, et al. A study of familial MELAS: evaluation of A3243G mutation, clinical phenotype, and magnetic resonance spectroscopy-monitored progression. *Neurol India* [Internet]. 2012 [cited 2017 May 14];60(1):86–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406788>
 35. García L, Guglielmo R, Illa L. Síndrome de MELAS: TC y RM como herramienta diagnóstica no invasiva. *Rev argent radiol* [Internet]. 2010 [cited 2017 May 24];74(4):379–83. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922010000400006&lng=en&tlng=en&refineString=null&timeSpan=null&SID=W2lgJ8keAHB6v3BAYx6
 36. Fanny Cortés M. LAS ENFERMEDADES RARAS. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 May 15];26(4):425–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864015000905>
 37. (Feder) FEDER. Guía de Apoyo Psicológico para Enfermedades Raras. Fed Española Enfermedades Raras [Internet]. 2009 [cited 2017 May 15];80. Available from: http://www.enfermedades-raras.org/images/stories/documentos/Guia_de_apoyo_psicologico.pdf
 38. Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramón JR. Enfermedades raras: Enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario [Internet]. *Anales del Sistema Sanitario*

de Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2007 [cited 2017 May 15]; 30(2): 177–90. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000300002

39. García Ribes M, Patrocinio Verde González M, Suerio Justel J, Rosado Bartolomé A, Vicente Sorlí Guerola J, València de, et al. " Abordando las Enfermedades Raras desde la consulta de Atención Primaria: si se quiere, se puede; [cited 2017 Apr 27]; 6(1):32-36. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v6n1/especial1.pdf>

ANEXO I. Resumen de los casos clínicos seleccionados.

Referencia	Paciente	Pruebas	Conclusiones
Contreras P. et col. 2008 ¹⁵	Mujer de 33 años desde la adolescencia migrañas sin auras, HTA, dificultad para evocar palabras y cefalea, desorientada, déficit visual del hemicampo derecho	TAC Ecodoppler RM Estudio de LCR Electroencefalograma Bioquímica Hemograma Biopsia muscular Estudio genético	El caso presentado es concordante con la hipótesis patogénica que sustenta una citopatía neuronal, originada por el desbalance de ATP de ciertas áreas de la corteza. Esta interpretación se basa en la mejoría clínica completa, en la rápida recuperación de la RM y en la relación temporal con una infección.
Menéndez M et col. 2005 ²⁸	Varón de 38 años con dificultad auditiva e historia familiar de sordera y diabetes mellitus.	TAC Estudio del LCR RM Electroencefalograma Biopsia muscular Estudio genético	Los niveles de ácido láctico en sangre y líquido cefalorraquídeo, las pruebas de neuroimagen, el electroencefalograma, la biopsia muscular y los test de genética molecular, son útiles en el diagnóstico, pero ante la ausencia de hallazgos no se puede rechazar el diagnóstico de síndrome MELAS.
Ruiz-Siebold P et col. 2013 ²⁹	Mujer de 41 años con DM2, hipoacusia neurosensorial bilateral, intolerancia al ejercicio y debilidad muscular, parestesias. Antecedentes familiares	Examen general Hemograma Bioquímica Serología TC RM Electrocardiograma Ecocardiograma Biopsia muscular	El diagnóstico en pacientes jóvenes con eventos cerebrovasculares y antecedentes familiares maternos de diabetes mellitus y sordera neurosensorial, hacen sospechar causa mitocondrial, confirmándose con la biopsia muscular, los niveles de ácido láctico, TC y RM. Sin embargo, hay que tener claro que el pronóstico de estas enfermedades es incierto, pero los pacientes son susceptibles de consejo genético y medidas preventivo-paliativas.

ANEXO 1. (Continuación). Resumen de los casos clínicos seleccionados			
Referencia	Paciente	Pruebas	Conclusiones
Padín CE et col. 2015 ¹³	Varón de 29 años	TC Bioquímica Hematología	El síndrome de MELAS debe ser considerado como diagnóstico diferencial en los pacientes jóvenes, que presentaron infartos cerebrales en la zona cortical y de localización temporo-parieto-occipital que no se adapten a un solo territorio vascular. Además, para conseguir un diagnóstico de certeza es necesario un enfoque multidisciplinario, siendo las técnicas de neuroimagen una herramienta fundamental, acompañadas de la evolución del paciente.
Espinoza-López DA et col. 2012 ²⁴	Mujer de 29 años sin antecedentes heredo-familiares, hipoacusia bilateral, migrañas sin aura, ingresa por desorientación, alteraciones en su conducta y lenguaje incoherente con afasia global.	Exploración neurológica Estudio LCR Gasometría arterial RM Electroencefalograma	Las enfermedades mitocondriales representan un reto para los médicos, siendo tratadas por equipos multidisciplinarios por la gran cantidad de órganos afectados. Las medidas terapéuticas se limitan a ser de soporte y sintomáticas, intentando evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas; asimismo, controlar los diferentes órganos que progresivamente se vayan afectando.
Muñoz-Nevárez LA et col. 2013 ²⁵	Hombre de 45 años con pérdida del estado de consciencia, con tres meses de evolución. Mujer de 41 años con lenguaje incoherente, labilidad emocional y agitación psicomotriz. Antecedentes de ECV isquémico e hipoacusia bilateral	TAC Exploración física Hemograma Bioquímica Estudio del LCR Serologías RM Electroencefalograma Biopsia muscular	Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos con un compromiso multisistémico y amplia variedad clínica, por tal motivo reconocer estas enfermedades es muy difícil. El síndrome MELAS es considerado una entidad rara; sin embargo, algunos estudios actuales sugieren que los trastornos mitocondriales son comunes en la población mundial y, por tal motivo, recomiendan considerar MELAS como la posibilidad de diagnóstico ante el contexto del abordaje de evento vascular cerebral en el paciente joven.

ANEXO 1. (Continuación). Resumen de los casos clínicos seleccionados			
Referencia	Paciente	Pruebas	Conclusiones
Escalante-Gavancho C et col. 2015 ⁸	Niña de 10 años con episodios bruscos de accidente cerebrovasculares, síndrome confusional, cefalea y crisis epilépticas. Sin antecedentes de interés	RM-FLAIR Exploración general Examen neurológico Estudio LCR TAC Espectroscopia Estudio genético	MELAS es una enfermedad mitocondrial de presentación poco frecuente y sintomatología compleja con afectación multisistémica que puede llevar a un diagnóstico erróneo si no se tiene en mente la posibilidad de esta entidad cuyas principales manifestaciones son encefalopatías y accidentes cerebrovasculares tipo ictus. El diagnóstico preciso requiere de estudios genéticos además de los de laboratorio y por imágenes. La efectividad de los medicamentos antioxidantes, los que modifican la función de la cadena respiratoria y los que reducen el acúmulo de metabolitos, entre otros, es incierta.
Legnani M et col. 2016 ⁹	Mujer de 32 con antecedentes de madre con retardo mental y hermano con patología psiquiátrica y diabetes. Antecedentes personales DM insulino requiriente y óbito fetal a las 30 semanas.	Estudio de LCR Hemocultivos Bioquímica Hematología Serología RM- FLAIR Ecodoppler Análisis genético	Se trata de un síndrome de presentación clínica heterogénea que debe considerarse como causa inhabitual de accidente cerebro vascular-símil en los pacientes jóvenes. La resonancia magnética puede otorgar la clave diagnóstica al mostrar áreas de isquemia cerebral sin respeto de los territorios vasculares arteriales. La biopsia muscular con el hallazgo de las fibras rojas rasgadas puede sugerir enfermedad mitocondrial. El diagnóstico definitivo de MELAS se realiza mediante análisis genético por demostración de mutaciones en el ADNmt.
Fernández-Valverde F et col. 2009 ²¹	Mujer de 17 años con cefalea, ictus y crisis epilépticas, antecedentes de dos tíos y un primo con crisis convulsivas	Exploración física Bioquímica Hemograma Electroencefalograma TAC RMN- FLAIR Estudio de LCR	El síndrome MELAS se caracteriza por un deterioro progresivo multisistémico y aumento del ácido láctico, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, con cambios isquémicos cerebrales. Por microscopia electrónica se corrobora la alteración mitocondrial de tejido cerebral, así como en la biopsia de músculo esquelético.

ANEXO 1. (Continuación). Resumen de los casos clínicos seleccionados			
Referencia	Paciente	Pruebas	Conclusiones
Corr A et col. 2014 ²⁶	Varón de 48 años con antecedentes de DM tipo 2; epilepsia, e infarto en el lóbulo temporal.	RM Bioquímica TAC Espectroscopia Análisis genético	El síndrome MELAS puede presentarse al final de la edad adulta, es un trastorno multisistémico poco común que debe considerarse en pacientes que presenten síntomas inusuales similares a accidente cerebrovascular. Los resultados de la RM de lesiones corticales y subcorticales que atraviesan territorios no vasculares en un paciente con síntomas similares a accidente cerebrovascular deben plantear la sospecha de una EM.
García L et col. 2010 ³⁵	Varón de 16 años, con hipoacusia bilateral, miopatías y alteración neurológica focal.	RM Examen LCR TC Estudio de lactato Examen genético	Para la confirmación del diagnóstico es imprescindible abarcar el síndrome desde un enfoque multidisciplinario (clínica, bioquímica, neuro-radiología y genética) siendo las imágenes una herramienta primordial para ello.
Muñoz N et col. 2009 ¹¹	Mujer de 31 años diagnosticada de síndrome MELAS que ingreso en la UCI en como arrefléxico	Electroencefalograma Gasometría arterial Exploración neurológica TAC/ angio-TAC RM Ecocardiograma	El síndrome MELAS cuenta con una enorme variabilidad clínica. Aún existen grandes limitaciones tanto en conocimientos sobre la fisiopatología de desórdenes mitocondriales, y sobre su manejo terapéutico. Dado el pronóstico ominoso que esta enfermedad presenta, el objetivo principal del intensivista es mantener un constante equilibrio metabólico que evite el colapso de la mitocondria. Es cualquier caso, es imprescindible, el manejo multidisciplinar con neurólogos, cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y oftalmólogos.
Seijo A et col. 2008 ¹²	Varón de 18 años, sin antecedentes, aspecto infantil, presenta cefalea, vómitos y visión borrosa que evoluciona a ceguera	Exploración neurológica Hemograma Bioquímica Examen LCR TAC RM Biopsia muscular	Para el diagnóstico de este síndrome es necesario un alto índice de sospecha clínica. En cualquier adulto-joven que presente ictus isquémicos recurrentes en localización posterior, de etiología desconocida, sin correspondencia con territorios vasculares, es prioritario descartar la existencia de una patología mitocondrial. La anamnesis de los antecedentes familiares por vía materna es de gran relevancia. En el diagnóstico diferencial hay que descartar otras posibles causas de ictus isquémicos en pacientes jóvenes. Además, pruebas complementarias como las analíticas, pruebas de imagen, técnicas histoquímicas, estudio genético nos pueden ayudar a diagnosticar la enfermedad.

ANEXO II. Resumen de los artículos de revisión y estudios seleccionados.

Autores	Año	Tipo	Conclusiones
Ito H et al. ³²	2011	Revisión narrativa	Se revisa, la investigación de neuroimagen actual, como el coeficiente de difusión aparente, espectroscopia, y el PET, además de considerar la fisiopatología de las lesiones similares a accidente cerebrovascular.
El-Hattab AW et al. ²³	2015	Revisión narrativa	Síndrome de MELAS, es una enfermedad multiorgánica con amplias manifestaciones. La mutación m.3243A> G en el MT-TL1 gen se produce en el 80% de los individuos con síndrome de MELAS. Tratamiento del síndrome de MELAS es en gran medida sintomático y debe incluir un equipo multidisciplinario.
Avellaneda A y col. ³⁸	2007	Estudio descriptivo	La existencia de estas enfermedades raras está vinculada estrechamente con los medicamentos huérfanos, incluyendo como tales a todo fármaco, prótesis, agente biológico o preparación dietética destinado al tratamiento. A este espectro hay que añadir dos factores más: 1. Los médicos de Atención Primaria no se sienten muy motivados en su conocimiento y 2. Necesitan una atención sociosanitaria compleja y habitualmente más onerosa que las enfermedades crónicas. Por todo lo expuesto las Enfermedades Raras se presentan como un universo que requiere un nuevo enfoque sociosanitario por parte de los sistemas de salud.
García Ribes M et col. ³⁹	2013	Estudio descriptivo	Durante los últimos años, la atención a los pacientes con enfermedades raras (ER) comienza a tener cierta relevancia en el día a día de la consulta del médico de familia. Como la formación en estas patologías tan heterogéneas (más de 8.000 ER, más del 80% de origen genético) es escasa en Atención Primaria, y dado que se trata de un colectivo de pacientes crónicos con necesidades especiales, se ha desarrollado una herramienta online para su manejo desde la consulta de Atención Primaria que facilite la tarea del médico de familia a la hora de atender a estos

ANEXO II. (Continuación) Resumen de los artículos de revisión y estudios seleccionados.			
Autores	Año	Tipo	Conclusiones
Fanny Cortés M. ³⁶	2015	Estudio descriptivo	En este artículo se discute la importancia del diagnóstico de precisión, para su adecuado manejo y asesoramiento genético. También se muestra la importancia del trabajo en redes en las enfermedades de baja prevalencia y se destaca el rol fundamental de las agrupaciones de padres y familiares en promover políticas de salud para los afectados
Saneto R et col. ³⁰	2008	Revisión narrativa	Se necesitan múltiples modalidades de diagnóstico más allá de las imágenes para diagnosticar correctamente MELAS de otros trastornos mitocondriales. El diagnóstico con neuroimagen pueden proporcionar evidencia adicional para el diagnóstico, no para dar un diagnóstico definitivo, más en concreto serviría para seguir la historia clínica y controlar la eficacia terapéutica en el tiempo.
Conforto A et col. ³³	2007	Revisión sistémica	Los resultados preliminares no son compatibles con la hipótesis de que la detección de las mutaciones A2343G y T3271C en ADN extraído de leucocitos de sangre son útiles para diagnosticar el síndrome MELAS. Sugieren que los hallazgos clínicos, como el accidente cerebrovascular de origen indeterminado en jóvenes, deben guiar las pruebas genéticas mitocondriales.
Lorenzoni PJ et col. ³¹	2009	Estudio retrospectivo	La biopsia muscular a menudo confirma el diagnóstico de MELAS por la presencia de FRR, es decir, el análisis molecular de ARNt Leu (UUR) gen no debe ser el único criterio de diagnóstico para MELAS
Chen C et col. ³⁴	2012	Estudio clínico	Los miembros de esta familia se muestra diferentes fenotipos incluso cuando tenían la misma mutación. Estudio radiológico, especialmente la RM, puede ser una forma adecuada para diagnosticar el síndrome de MELAS temprano y controlar la progresión y tratamiento. Mejorar el reconocimiento del síndrome MELAS beneficiaría a todos los pacientes y familiares.

ANEXO II. (Continuación) Resumen de los artículos de revisión y otros estudios seleccionados.			
Autores	Año	Método	Conclusiones
Lu J et col. ²⁷	2013	Estudio clínico	El diagnóstico precoz de las enfermedades mitocondriales y tratamiento eficaz es un reto en el mundo médico. Un examen clínico y la búsqueda de síntomas típicos es la llave que conduce al diagnóstico. La neuroimagen da los primeros indicios para el diagnóstico, los biomarcadores séricos como el ácido láctico son útiles, aunque carecen de especificidad. El estudio clínico, cree que los tratamientos sintomáticos y cócteles de medicamentos, en la actualidad, pueden estabilizar enfermedades mitocondriales. Sin embargo, los beneficios a largo plazo de estas modalidades de tratamiento no están reportadas.