

# Enfermedad Mitocondrial y Anestesia

Varun Desai<sup>1</sup>†, Jon Salicath<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fellow Provisional de Anestesia, The Children's Hospital en Westmead, Australia

<sup>2</sup>Consultante de Anestesia, The Children's Hospital en Westmead, Australia

Editado por: Dr. Michael Cooper, Consultante de Anestesia, The Children's Hospital en Westmead, Australia

†Correo del Autor Principal: varun.desai@health.nsw.gov.au

Publicado Noviembre 10, 2020

Traducido por: Dra Sandra Leal, Asociación de Médicos Anestesiólogos de El Salvador



## PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades mitocondriales son diversas, pueden afectar un amplio rango de órganos y presentarse con una multitud de síntomas.
- El manejo perioperatorio involucra minimizar el stress metabólico de la cirugía y el riesgo de una “encefalopatía metabólica”, a la que a menudo contribuyen el ayuno o una enfermedad intercurrente.
- Las metas intraoperatorias incluyen mantenimiento de la temperatura central, glucosa sanguínea, perfusión de órganos y oxigenación.
- Los agentes inhalatorios son seguros para usar en pacientes con enfermedades mitocondriales, aunque algunos pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada.
- Las infusiones de Propofol deberían probablemente ser evitadas en pacientes con enfermedades mitocondriales, sin embargo, dosis únicas en bolo para inducción de la anestesia generalmente son bien tolerados.

## INTRODUCCIÓN

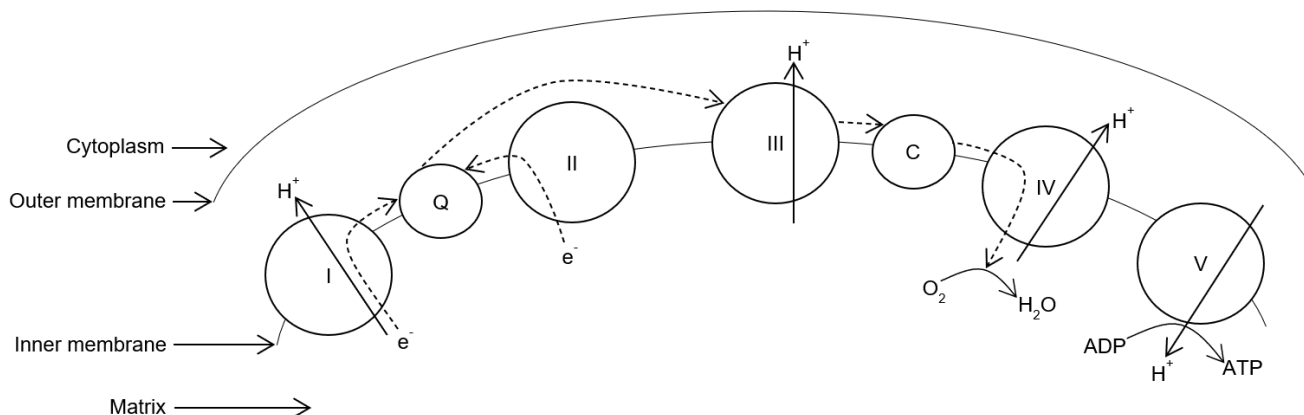
Las enfermedades mitocondriales comprenden un diverso grupo de desórdenes que afectan adversamente la función de la mitocondria. La primera enfermedad mitocondria fue identificada hace 30 años, y ahora hay casi 300 mutaciones genéticas conocidas.<sup>1</sup> Este artículo revisará la biología básica de la mitocondria, las enfermedades mitocondriales y sus implicaciones anestésicas.

## Biología Mitocondrial

Las mitocondrias son organelos de células eucarióticas que pueden haber sido antiguas formas de vida independientes que simbióticamente se fusionaron con bacterias hace casi 2 millones de años.<sup>1</sup> Poseen su propio DNA y están ubicuamente presentes en todas las células excepto los eritrocitos. Tienen múltiples membranas y dobleces que llevan a cabo funciones especializadas. Las proteínas mitocondriales están codificadas tanto por DNA nuclear (herencia Mendeliana) como por DNA

mitocondrial (herencia materna); por lo que, las enfermedades mitocondriales pueden ocurrir como resultado de mutaciones del DNA nuclear y/o mitocondrial.<sup>2</sup>

Las mitocondrias son conocidas como la “central de energía ATP de la célula”. Su función primaria es la producción de trifosfato de adenosina (ATP) via fosforilación oxidativa, por la que electrones son pasados entre los diferentes complejos de la cadena de transporte de electrones (Figura 1) <sup>2,4</sup> Las Mitocondrias también son importantes en otras vías metabólicas incluyendo el Ciclo de Krebs, el ciclo de la urea, y la oxidación de ácidos grasos-beta.<sup>3,4</sup>



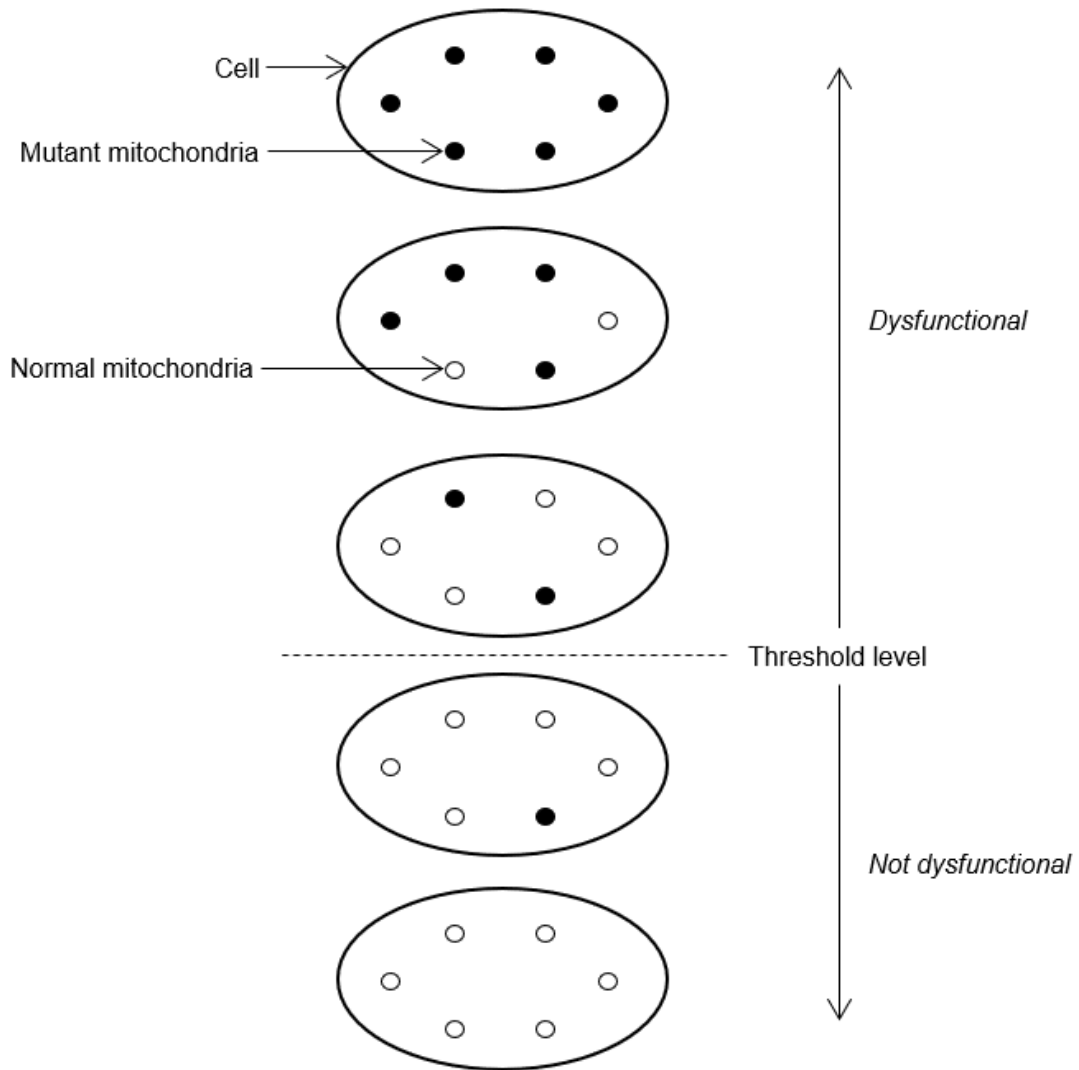
**Figure 1** Electron Transport Chain. The circle figures labelled I-V represent complexes; Q- coenzyme Q; C- cytochrome C; H+ proton; e- electron; ADP adenosine diphosphate; ATP adenosine triphosphate; O<sub>2</sub> oxygen; H<sub>2</sub>O water.

**Figura 1** Cadena de Transporte de electrones. Las figuras circulares rotuladas I-V representan complejos; Q- coenzima Q; C- citocromo C; H+ protón; e- electrón; ADP difosfato de adenosina; ATP trifosfato de adenosina; O<sub>2</sub> Oxígeno; H<sub>2</sub>O agua.

Cytoplasm: citoplasma; Outer Membrane: membrana externa; Inner Membrane: membrana interna; Matrix: matriz.

## ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales tienen una prevalencia estimada de 1 en 4000, y en la mayoría de casos se manifiestan alrededor de la edad de 20 años.<sup>5</sup> Enfermedades mitocondriales resultantes de mutaciones de DNA mitocondrial demuestran heteroplasmia y niveles umbral. Heteroplasmia es el fenómeno por el cual cada célula puede albergar una mezcla de mitocondrias normales y mutantes, y nivel umbral es el fenómeno por el cual una cierta cantidad de mitocondria mutante necesita estar presente antes que la célula empiece a mostrar disfunción (Figura 2). Esto significa que mutaciones idénticas entre miembros de una familia pueden tener genotipos clínicos variables.<sup>2,6</sup>



**Figure 2** Threshold Level. With increasing amounts of mutant mitochondria (dark circles), cells will cross a given threshold and become dysfunctional.

**Figura 2** Nivel Umbral. Con cantidades crecientes de mitocondrias mutantes (círculos oscuros), las células van a atravesar un umbral dado y se volverán disfuncionales.

Cell: célula; Mutant Mitochondria: Mitocondria Mutante; Normal Mitochondria: Mitocondria Normal; Dysfunctional: Disfuncional; Threshold level: Umbral; Not dysfunctional: No disfuncionales.

Sistema	Características
Neurológico/miopático	Retraso en el desarrollo Regresión Debilidad Fatiga Hipotonía Espasticidad Ataxia Desórdenes convulsivos
Cardiovascular	Cardiomiopatía Anormalidades de conducción
Respiratorio	Hipoventilación central/apnea Debilidad muscular respiratoria
Oftálmico	Oftalmoplejía Depigmentación Retinal Atrofia Óptica
Renal	Insuficiencia Renal
Hepático	Insuficiencia Hepática
Metabólico	Acidemia Láctica persistente/Intermitente
Endócrino	Diabetes Mellitus Hipoparatiroidismo
Hematológico	Anemia macrocítica Neutropenia Trombocitopenia

**Tabla.** Características Clínicas de la Enfermedad Mitocondrial. De Wallace et al<sup>2</sup> con permiso de Wiley por parte de *Paediatric Anaesthesia*. Esta imagen/contenido no está cubierta por los términos de la licencia de Creative Commons de esta publicación. Para permiso de reutilizar, favor contactar al dueño de los derechos de autor.

Frecuentemente se refiere a las enfermedades mitocondriales como desórdenes que pueden ‘afectar cualquier sistema, con cualquier síntoma, y por cualquier modo de herencia’.<sup>1</sup> Los órganos y tejidos que tienen una alta rotación de ATP están afectados proporcionalmente. En general, un paciente con una miopatía o encefalopatía con un nivel de lactato elevado debería traer a consideración la posibilidad de un defecto mitocondrial.<sup>6</sup> Adicionalmente, múltiples sistemas de órganos pueden estar afectados (Tabla).<sup>2</sup> La clasificación de enfermedades mitocondriales es variada basada ya sea en anomalías de complejos de cadena de transporte de electrones, mutaciones de DNA mitocondrial y/o nuclear o en fenotipos clínicos. La clasificación clínica incluye síndromes tales como MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de pseudo-infartos cerebrales), MINGIE (encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial, MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas desgarradas), Síndrome de Kearns-Sayre y Síndrome de Leigh. Hay, sin embargo, un gran traslape y ninguna correlación clara entre los hallazgos clínicos y el sitio del defecto bioquímico.<sup>7</sup> La mejor prueba diagnóstica es una biopsia de músculo; sin embargo, esto se lleva a cabo solo si la prueba genética es equívoca. Las biopsias de músculo son de preferencia hechas en el Vasto Lateral, y los hallazgos característicos de fibras rojas desgarradas o fibras citocromo c-oxidasa negativo son a menudo buscados en la tinción histoquímica. Otras características bioquímicas de apoyo incluyen niveles elevados de lactato en sangre, orina o líquido cerebro espinal. Características de apoyo en Neuroimágenes incluyen lesiones de pseudo-infarto cerebral en distribuciones no-vasculares;

enfermedad difusa de materia blanca; involucración bilateral de núcleos de la materia gris profunda en los ganglios basales, mesencéfalo y/o tallo cerebral; y el doble pico del lactato en la espectroscopía de resonancia magnética cerebral.<sup>8</sup>

No hay una cura conocida para las enfermedades mitocondriales, y el tratamiento es en gran medida de soporte. Esto incluye enfocarse en la optimización de la producción de energía, reducción de las pérdidas de energía, evitar las toxinas, aliviar los síntomas y monitoreo de las complicaciones. Se ha demostrado que el ejercicio mejora los síntomas y la fuerza, y que aumenta el contenido mitocondrial y la captación de oxígeno. Los suplementos nutricionales se prescriben comúnmente para reemplazar las deficiencias que puedan ocurrir cuando la función mitocondrial falla. Consiste de múltiples vitaminas y cofactores incluyendo coenzima Q10, ácido alfa-lipoico, L-carnitina, creatina y ciertas vitaminas del grupo B. La evidencia que apoya el uso de la mayoría de estos suplementos es limitada.<sup>8</sup>

## IMPLICACIONES ANESTESICAS

### Preoperatorias

Los pacientes con enfermedades mitocondriales a menudo tienen procedimientos diagnósticos y terapéuticos en quirófano, tales como biopsias musculares, escaneos de imagenología por resonancia magnética/tomografía computarizada, endoscopías, elaboración de gastrostomías y cirugía de estrabismo. Durante la evaluación preoperatoria, el anestesiólogo debe comprobar el grado de compromiso neurológico y muscular con evidencia de involucramiento cardiorrespiratorio. Las características a buscar en la historia y examen físico son la severidad de la fatigabilidad, disfagia, hipoventilación, apnea, cardiomiopatía, y/o bloqueo cardíaco. Las investigaciones preoperatorias en gran medida dependen de la severidad de la enfermedad, los sistemas de órganos afectados y la cirugía requerida. Exámenes de sangre basales útiles incluyen una cuenta hemática completa, electrolitos, creatinina, urea, pruebas de función hepática, glucosa sanguínea, lactato, piruvato y creatin cinasa (CK o CPK). Otras investigaciones útiles pueden incluir espirometría, R-x de tórax, gases sanguíneos, electrocardiograma y ecocardiograma. Es de suma importancia que estos pacientes no ayunen por un período de tiempo prolongado.<sup>2,6,8</sup> En nuestra institución, usamos maltodextrina ya sea mezclada con agua o jugo de manzana sin pulpa hasta 2 horas previo a la inducción para prevenir la hipoglicemia. La maltodextrina es un polisacárido de fácil digestión que puede ser considerado un líquido claro. Por último, consultas multidisciplinarias pueden ser requeridas ya que los pacientes a menudo son tratados por una variedad de especialistas médicos.<sup>7</sup>

### Intraoperatorios

El objetivo principal en pacientes con enfermedades mitocondriales es minimizar el stress metabólico de la cirugía y el riesgo de una “encefalopatía metabólica”, que a menudo es desencadenada por una enfermedad intercurrente (o concomitante) y/o ayuno. Es importante evitar la hipotensión intraoperatoria, la hipoxia, hipoglicemia e hipotermia.<sup>6,9</sup> Para mantener la homeostasis de la glucosa, soluciones conteniendo glucosa deben ser administradas con mediciones regulares de la glucosa sanguínea. La excepción a esta regla es en pacientes con desórdenes del metabolismo del piruvato o dietas cetogénicas para control de las convulsiones; tales pacientes deben recibir glucosa administrada con precaución y ser monitoreados para asegurarse que no desarrollan hiperglicemia y/o acidosis láctica.<sup>6,8</sup> Las soluciones conteniendo lactato tales como los compuestos lactato de sodio/solución de Ringer es mejor evitarlas, y las mediciones intraoperatorias del lactato pueden ser un marcador útil del stress metabólico.<sup>10,11</sup>

### Postoperatorios

Una buena analgesia postoperatoria es importante para estos pacientes ya que la respuesta al dolor de la cirugía puede empeorar la acidosis láctica. Como resultado, un abordaje analgésico multimodal debe ser usado. Las técnicas regionales deben usarse si ello es posible y práctico.<sup>2</sup>

## PERFIL DE SEGURIDAD FARMACOLÓGICO

Han surgido preocupaciones respecto a la seguridad de diferentes fármacos utilizados en anestesia. Casi todos los fármacos demuestran evidencia bioquímica de inhibición mitocondrial directa, pero las implicaciones clínicas de ello son menos claras. La siguiente sección revisará brevemente los perfiles de seguridad de cada una de las principales clases de fármacos anestésicos.

### Anestésicos Volátiles

Se ha demostrado en estudios in vitro que los agentes anestésicos volátiles inhiben el complejo I de la cadena de transporte de electrones (Figura 1). Los estudios correlacionando este efecto bioquímico a uno clínico han sido escasos. Un estudio observando a 16 niños con enfermedad mitocondrial demostrada por biopsia encontró que 1 paciente con una mutación del complejo I y otro con enfermedad de Leigh pueden tener una sensibilidad aumentada a la anestesia volátil.<sup>3</sup> A pesar que no han habido estudios posteriores para elucidar esta interrogante, una revisión retrospectiva ha demostrado el uso de rangos clínicos “normales” de concentraciones inspiratorias de sevoflurane sin daños.<sup>4</sup>

La preocupación acerca de la asociación de enfermedades mitocondriales e hipertermia maligna probablemente empezó en 1985. Un reporte único de un caso en Japón describía a un niño de 2 años con enfermedad mitocondrial que desarrolló rigidez muscular, hiperkalemia e hipertermia posterior a una anestesia general que incluyó halothane y suxametonio.<sup>12</sup> A pesar del amplio uso de agentes volátiles, no han habido más reportes de casos de hipertermia maligna en pacientes con enfermedades mitocondriales. Más aún, la Asociación de Hipertermia Maligna de los Estados Unidos (MHAUS) recomienda que los agentes volátiles no deberían ser evitados solo por la preocupación de una posible susceptibilidad a hipertermia maligna.<sup>13</sup>

### Anestesia Intravenosa

El Propofol se ha demostrado que inhibe múltiples complejos de la cadena de transporte de electrones y el transporte de ácidos grasos libres (FFA) a través de las membranas mitocondriales.<sup>14</sup> El Propofol fue probablemente usado más comúnmente como parte de una anestesia no desencadenante a principios de los 1990's, cuando se pensaba que estos pacientes eran susceptibles a hipertermia maligna. Sin embargo, la preocupación empezó a surgir aproximadamente hace 20 años, con reportes de casos que sugerían que los pacientes con síndrome de infusión de propofol (PRIS)<sup>15</sup> tenían anomalías bioquímicas similares a las de las enfermedades mitocondriales.<sup>16</sup> Reportes de casos posteriores han descrito el desarrollo de PRIS en un paciente con una deficiencia adquirida de carnitina<sup>17</sup> y otros con enfermedad mitocondrial<sup>18,19</sup> a quienes se les administró infusiones de Propofol. La patofisiología del PRIS permanece poco clara; sin embargo, la evidencia sugiere defectos mitocondriales en la producción de ATP como la causa más probable.<sup>20</sup> Algunos autores han sugerido que los pacientes que desarrollan PRIS pueden tener formas subclínicas de enfermedades mitocondriales,<sup>11</sup> y otros han recomendado que los pacientes que desarrollan PRIS sean investigados para estas enfermedades.<sup>18</sup> La evidencia acerca del propofol es conflictiva: una revisión reciente sugiere que a pesar que los bolos de propofol son probablemente seguros en las enfermedades mitocondriales, las infusiones podrían no serlo.<sup>14</sup> Nuestra opinión, de la evaluación de la literatura publicada, es que el propofol no es el agente anestésico de elección; una cuidadosa valoración de los bolos de propofol en los pacientes sin formas severas de enfermedades mitocondriales y sin enfermedad crítica es probablemente seguro. Sin embargo las infusiones de propofol probablemente deban ser evitadas. El uso de Ketamina, dexmedetomidina y benzodiazepinas en pacientes con enfermedades mitocondriales no se ha asociado en la literatura con daño.<sup>14</sup>

### Bloqueadores Neuromusculares

Las preocupaciones rodeando los bloqueadores neuromusculares se relacionan principalmente a su perfil farmacodinámico. Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes como el suxametonio deberían evitarse dado el riesgo de una respuesta hiperkalémica exagerada.<sup>14</sup> Hay reportes conflictivos acerca de si los pacientes con enfermedades mitocondriales tienen una sensibilidad aumentada a los fármacos bloqueadores neuromusculares no-depolarizantes; a pesar que algunos estudios reportan una sensibilidad aumentada comparado con la población general, otros no han mostrado diferencia.<sup>2</sup> Se ha recomendado que “cualquier niño con hipotonía debe ser considerado a riesgo de una respuesta variable a la relajación muscular y las dosis ajustadas de manera correspondiente”.<sup>21</sup> Casi todas las recomendaciones incluyen el uso de un neuroestimulador.<sup>2,5,10</sup> La reversión del bloqueo neuromuscular con neostigmina<sup>5</sup> o sugamadex<sup>22-24</sup> no se ha asociado con daño.

### **Anestésicos Locales**

Estudios in vitro en tejido animal han demostrado que la bupivacaína inhibe el transporte de FFA similar a propofol<sup>25</sup>; sin embargo, la evidencia de daño en humanos es escasa. Hay un único reporte de caso de una bradiarritmia intraoperatoria luego de la infiltración subcutánea de ~0.3 mg/kg de bupivacaína en un paciente con deficiencia de carnitina.<sup>26</sup> Posterior a esto, no han habido más eventos adversos reportados en humanos hasta donde llega el conocimiento del autor. Más aún, múltiples instituciones reportan usar, sin daño, bupivacaína para biopsias musculares en pacientes con enfermedades mitocondriales.<sup>4,27</sup> Un artículo de revisión reciente sugiere que hay ventajas con el uso de anestesia local, ya que provee analgesia sin los efectos represores respiratorios de los opioides; sin embargo, no recomienda ningún agente sobre otro.<sup>14</sup>

### **Opioides**

Los opioides no han sido implicados en tener efectos bioquímicos significativos sobre la mitocondria.<sup>14</sup> No hay reportes de caso de daño asociado con su uso; sin embargo, generalmente se recomienda precaución con respecto a sus efectos depresores respiratorios.<sup>2</sup> El remifentanil es particularmente ventajoso en este respecto, dado su perfil farmacocinético favorable.<sup>14</sup>

## **RESUMEN**

La enfermedad mitocondrial es una enfermedad multisistémica compleja y relativamente común. Puede presentarse con una variedad de síntomas, y establecer un diagnóstico continúa siendo un desafío y potencialmente invasivo. El anestesiólogo puede verse involucrado en el cuidado de estos pacientes con procedimientos que son diagnósticos y/o terapéuticos. Es importante identificar preoperatoriamente los efectos a órganos blanco de la enfermedad, minimizar el stress de la cirugía y estar consciente de los cuestionamientos potenciales con cada clase de fármaco anestésico.

## **RECONOCIMIENTO**

Agradecemos a la Dra. Shanti Balasubramaniam (genetista metabólico, The Children’s Hospital en Westmead) por su ayuda.

## REFERENCIAS

1. Falk MJ, Medscape. Mitochondrial diseases: current state of understanding. <https://www.medscape.com/viewarticle/896188>. Accessed December 2, 2019.
2. Wallace JJ, Perndt H, Skinner M. Anaesthesia and mitochondrial disease. *Paediatr Anaesth*. 1998;8:249-254.
3. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology*. 2002;96:1268-1270.
4. Driessen J, Willems, S, Dercksen, S, et al. Anesthesia-related morbidity and mortality after surgery for muscle biopsy in children with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:16-21.
5. Wisley NA, Cook PR. General anaesthesia in a man with mitochondrial myopathy undergoing eye surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18:333-335.
6. Niezgoda J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:785-793.
7. Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21:173-178.
8. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17:689-701.
9. Farag E, Arglaious M, Narouze S, et al. The anesthetic management of ventricular septal defect (VSD) repair in a child with mitochondrial cytopathy. *Can J Anaesth*. 2002;49:958-962.
10. Hoppe K, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, et al. Mitochondrial disorders. *Anasth Intensivmed* . 2017;58:S125-S133.
11. Farag E, DeBoer G, Cohen BH, et al. Metabolic acidosis due to propofol infusion. *Anesthesiology*. 2005;102:697-698.
12. Ohtani Y, Miike T, Ishitu T, et al. A case of malignant hyperthermia with mitochondrial dysfunction. *Brain Dev*. 1985;7:249.
13. Malignant Hyperthermia Association of the United States. Does mitochondrial myopathy (MM) increase an



individual's susceptibility to malignant hyperthermia (MH)? <https://www.mhaus.org/healthcare-professionals/mhaus-recommendations/does-mitochondrial-myopathy-mm-increase-an-individuals-susceptibility-to-malignant-hyperthermia-mh/>. Accessed December 1, 2019.

14. Hsieh VC, Krane EJ, Morgan PG. Mitochondrial disease and anesthesia. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5:1-5.

15. Monojit, P. Propofol Infusion Syndrome. *Anaesthesia Tutorial of the Week*. 2020:435. <https://resources.wfsahq.org/atotw/propofol-infusion-syndrome-atotw-435/> (accessed on 3rd Nov 2020)

16. Wolf A, Weir P, Segar P, et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*. 2001;357:606-607.

17. Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, et al. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology*. 2005;103:909.

18. Savard M, Dupre N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: case report. *Neurology*. 2013;81:770-771.

19. Vanlander AV, Jorens PG, Smet J, et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:520-525.

20. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, et al. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019;122:448-459.

21. Ross AK. Muscular dystrophy versus mitochondrial myopathy: the dilemma of the undiagnosed hypotonic child. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:1-6.

22. Iwata K, Tanabe K, Sugiyama Y, et al. Anesthetic management for a patient with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Anesth*. 2012;26:957-958.

23. Syed F, Turner H, AlGhamdi F, et al. Anesthetic management of a patient with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Med Cases*. 2018;9:127-130.

24. Kynes JM, Blakely M, Furman K, et al. Multidisciplinary perioperative care for children with neuromuscular disorders. *Children*. 2018;5:126.

25. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*. 2000;92:523-528.
26. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth*. 1997;9:668-670.
27. Schnabel RM, Marcus MA, Theunissen HM, et al. Anesthetic management for a child with mitochondrial complex II deficiency. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:802-803.



Este trabajo de la WFSA está licenciado bajo una Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. Para ver esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>