

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Enfermedades mitocondriales. De la biología a la clínica**  
**Mitochondrial diseases. From biology to the clinic**

Jimmy Javier Calás Torres <sup>1</sup>, Jesús Daniel de la Rosa Santana <sup>1</sup>, Giselle Vázquez Gutiérrez <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas Granma. Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Manzanillo, Cuba. <sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica. Granma

**Correspondencia a:** Jimmy Javier Calás Torres, correo electrónico: jimmycalas@nauta.cu

Recibido: 6 de noviembre de 2020

Aprobado: 12 de enero de 2021

**Resumen**

Las citopatías mitocondriales están consideradas dentro del grupo de enfermedades raras y son poco desconocidas por parte de la sociedad e incluso dentro del sector de profesionales de la salud. El trabajo tiene como objetivo describir el diagnóstico y tratamiento precoz de las enfermedades mitocondriales. Se realizó una revisión de la literatura en artículos publicados hasta octubre de 2020. Se consultaron las bases de datos: Scopus, Wiley Online Library, SciELO, DIALNET, EBSCO, MEDLINE y PubMed. Se recuperaron artículos en español e inglés, seleccionándose 20 referencias. Las enfermedades mitocondriales o citopatías, deben considerarse como posibles diagnósticos diferenciales, cuando aparezcan características inexplicables. El espectro clínico de las enfermedades mitocondriales se ha ampliado considerablemente en la última década, incluyendo distintos órganos y sistemas. Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de alteraciones, caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presentan encefalopatía y que su diagnóstico requiere del reconocimiento previo de la presentación clínica y se apoya fundamentalmente en la biopsia de músculo y los estudios moleculares para buscar las mutaciones en el ADNmt. Representan un reto para los médicos y deben ser tratadas por equipos multidisciplinarios.

**Palabras clave:** MITOCONDRIALES, ENFERMEDADES GENÉTICAS, ADN

**DeSc:** MITOCONDRIALES, ENFERMEDADES GENÉTICAS, ADN

**Abstract:**

Mitochondrial cytopathies are considered within the group of rare diseases and are little unknown by society and even within the sector of health professionals. The work aims to describe the early diagnosis and treatment of mitochondrial diseases. A literature review was performed on articles published up to October 2020. The following databases were consulted: Scopus, Wiley Online Library, SciELO, DIALNET, EBSCO, MEDLINE and PubMed. Articles in Spanish and English were retrieved, selecting 20 references. Mitochondrial diseases or cytopathies should be considered as possible differential diagnoses when unexplained characteristics appear. The clinical spectrum of mitochondrial diseases has expanded considerably in the last decade, including different organs and systems. Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of alterations, characterized by a complex phenotype in which the majority of patients present encephalopathy and whose diagnosis requires prior recognition of the clinical presentation and is based mainly on muscle biopsy and molecular studies to look for mutations in mtDNA. They represent a challenge for physicians and must be addressed by multidisciplinary teams.

**Keywords:** MITOCHONDRIAL, GENETIC DISEASES, DNA



Citar como: Calás-Torres JJ, de la Rosa-Santana JD, Vázquez-Gutiérrez G. Enfermedades mitocondriales. De la biología a la clínica. Revista EsTuSalud. 2020; 2(3). Disponible en: <http://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/41>.

## Introducción

Las citopatías mitocondriales son enfermedades de una extraordinaria complejidad clínica y bioquímica, debido al carácter universal de la fosforilación oxidativa y a la dualidad genética de las enzimas de la cadena respiratoria. <sup>(1)</sup>

Están consideradas dentro del grupo de enfermedades raras (mínimo 5 de cada 10000 personas) y son poco desconocidas por parte de la sociedad e incluso dentro del sector de profesionales de la salud. Hoy, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, todavía existe un número considerable -aún sin cuantificar- de niños y adultos infradiagnosticado. <sup>(2)</sup>

Cada ser vivo es el resultado de la expresión de un programa biológico que corresponde a su información genética. Esta información, situada integralmente inscrita en su ADN, es transmitida a lo largo de generaciones a través del proceso de reproducción. <sup>(3)</sup> El ADN es el material del que están hechos los genes, que son las unidades portadoras de la información para fabricar las proteínas. No es más que una larga secuencia de nucleótidos emparejados formando una larga cadena doble enrollada en espiral. Cada larga y fina molécula de ADN se enrolla en proteínas-histonas, formación estructural asignada por cromosomas. Cada determinada porción de ADN forma el gen. Estos son considerados como unidades indivisibles de los cromosomas donde se sitúan. <sup>(3, 4)</sup>

Las mitocondrias son estructuras u organelos diminutos alargadas que se encuentran en el hialoplasma o citoplasma transparente de la célula. Las mitocondrias son los orgánulos responsables de la respiración celular ya que contiene diversos sistemas enzimáticos de gran importancia en el metabolismo intermediario. La cadena respiratoria constituye el eslabón final en la obtención de energía para la célula. Está formada por alrededor de 100 polipéptidos agrupados en cinco complejos enzimáticos de cuya acción combinada se obtiene la síntesis de ATP. <sup>(5)</sup>

En mamíferos, cada mitocondria contiene entre 5 y 10 moléculas idénticas de ADN, cada una de aproximadamente 16 000 nucleótidos. Dado que una célula puede tener cientos de mitocondrias, el genoma mitocondrial representa casi el 1 % del

genoma total. Las mitocondrias se heredan por vía materna, ya que las que se encuentran en los espermatozoides no penetran en el interior del óvulo, debido a que el citoplasma del óvulo es mucho mayor. <sup>(6)</sup>

El incremento de conocimiento sobre el ADN ha traído de la mano la convicción de que cada vez más, el mundo está cayendo en una vorágine de males derivados de mutaciones genéticas. De ahí que una gran parte de los esfuerzos de la medicina estén actualmente dirigidos en esa dirección y que gracias a ello, cada día aparezcan nuevos medicamentos y técnicas paliativas ante tanto dolor, atrofia, pérdida de calidad de vida, y en casos extremos, la muerte. <sup>(7, 8)</sup>

Una de las líneas de la investigación se dirige hacia la mitocondria, complejo orgánulo que actúa como verdadera central energética en levaduras, plantas, y animales. Exclusiva de células eucariontes (ningún eucariota puede subsistir sin ella) sus funciones metabólicas son fundamentales para la vida celular, algunas de esas funciones esenciales son: la oxidación de piruvato procedente de la glucólisis, oxidación de ácidos grasos, ciclo de los ácidos tricarbónicos, formación de cuerpos cetónicos en los órganos cetogénicos y su utilización en los no cetogénicos, transporte de electrones, fosforilación oxidativa, etcétera. <sup>(9)</sup>

Dada la complejidad genética y bioquímica de la mitocondria, las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son extremadamente heterogéneas y parecen ocasionar el mayor daño a las células del cerebro, del corazón, del hígado, músculo esqueléticas, del riñón así como a los sistemas endocrino y respiratorio. Dependiendo de qué células resulten afectadas, los síntomas pueden incluir pérdida de control motor, debilidad muscular y dolor; desórdenes gastrointestinales y dificultades para deglutir; crecimiento deficiente, enfermedades cardíacas, del hígado, diabetes, complicaciones respiratorias, convulsiones, problemas visuales y auditivos, acidosis láctica, retrasos en el desarrollo y susceptibilidad a contraer infecciones. <sup>(10, 11)</sup>

Por todo lo anterior planteado surge la siguiente interrogante, la cual constituye

nuestro problema científico: ¿Cuándo sospechar de una enfermedad mitocondrial en el niño o el adolescente?

Con esta investigación pretendemos describir el diagnóstico y tratamiento precoz de las enfermedades mitocondriales.

## Desarrollo

¿Cómo es la mitocondria desde el punto de vista genético? Ante todo, digamos que 'bajo programa inscrito en el ADN nuclear', se elaboran cientos de miles de proteínas que intervendrán en las funciones metabólicas de todo ser vivo y 13 de ellas son procesadas según el propio ADN mitocondrial, por genes que instruyen la elaboración de proteínas portadoras. Por otra parte, hay varios cientos de proteínas mitocondriales. Así que además de las 13 aludidas, necesita otras cuyas instrucciones de elaboración están inscritas y codificadas en el genoma nuclear, y son sintetizadas en el citosol. <sup>(7)</sup>

Existen más de 50 enfermedades mitocondriales listadas en el sitio web de la United Mitochondrial Disease Foundation que se puede consultar en internet: <sup>(12)</sup>

- MELAS (miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus).
- MERRF (epilepsia mioclónica, fibras rojas deshilachadas).
- NARP (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria).
- LHON (neuropatía hereditaria de Leber).

El mapa genético del ADN mitocondrial humano, según Anderson, una molécula circular con 16569 pares de bases, información para 37 genes: dos ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr), componentes de los ribosomas específicos mitocondriales, 22 de transferencia (ARNt), capaces de leer todo el código genético, y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS). Imaginen esa obra de la ingeniería bioquímica, organizada por un simbiote despistado: una burla al raciocinio; no importan los años que quieran endosarle. <sup>(13)</sup>

El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el complejo II completo, están codificados en el ADN

nuclear. De modo que la variación en las manifestaciones clínicas puede explicarse no solo por la heterogeneidad en las mutaciones del ADNmt, sino también por mutaciones en el ADN nuclear, poseedor de las instrucciones codificadas que regulan la elaboración de gran parte de las subunidades proteicas de la cadena respiratoria establecida en el sistema OXPHOS: la misma que regula la energía de la mitocondria. <sup>(14, 15)</sup>

El genoma mitocondrial es una molécula de ADN circular que contiene 16 569 pares de bases y codifica 13 proteínas, 2 ARN ribosomal (ARNr) y 22 ARN de transferencia (ARNt). El código genético que utiliza es degenerado, es decir, ciertos codones en la mitocondria corresponden a aminoácidos diferentes de los utilizados por el genoma nuclear. Sin embargo, depende de muchas proteínas nucleares para poder replicarse y, a su vez, muchas proteínas presentes en las mitocondrias son codificadas por el genoma nuclear. <sup>(16)</sup>

La biogénesis del sistema constituye un caso único en la célula, ya que para su formación se requiere la expresión coordinada mediante inscripción codificada, de ambos sistemas genéticos: el nuclear y el mitocondrial. Se evidencia una interacción programada, no simbiótica, entre mitocondria y núcleo; así como la obvia necesidad de la existencia de ambos según el programa que aparece inscrito en los dos genomas, y que les hace imprescindiblemente interactivos. <sup>(17)</sup>

El DNA mitocondrial es más vulnerable a sufrir mutaciones que el DNA nuclear. Las mutaciones del DNA mitocondrial han sido asociadas a diversa gama de trastornos caracterizados por un fenotipo complejo y que actualmente se conocen como citopatías mitocondriales o enfermedades de fosforilación oxidativa; son caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presentan encefalopatía y lesiones musculares, además de que pueden dañarse otros órganos como hígado, riñones, corazón, retina, médula ósea, nervios periféricos y páncreas. <sup>(18)</sup>

Las mitocondrias pueden lesionarse por el incremento del Ca<sup>2+</sup>citosólico, el estrés oxidativo, la fragmentación de los fosfolípidos a través de la fosfolipasa A2 y de la esfingomielina, y por los productos de fragmentación lipídicos que proceden de estos

mecanismos, tales como ácidos grasos, libres y ceramidas. La lesión se manifiesta a través de la formación de un canal de elevada conductancia, llamado transición de permeabilidad mitocondrial, en la membrana interna de la mitocondria. Las células que más energía requieren en el organismo humano, son las neuronas y las células, tanto musculares como cardíacas; por tanto, ante una disfunción mitocondrial se verán gravemente afectadas. La disfunción de las mitocondrias por estrés oxidativo puede generar convulsiones epilépticas. <sup>(19)</sup>

El espectro clínico de las enfermedades mitocondriales se ha ampliado considerablemente en la última década, incluyendo distintos órganos y sistemas (nervioso, músculo esquelético, cardíaco, hígado, médula ósea, páncreas, riñón, oído interno, colon y piel). <sup>(20)</sup>

Dada su ubicuidad en los distintos órganos y tejidos, sus defectos se caracterizan por una gran heterogeneidad en cuanto a su presentación clínica. Por lo tanto, es importante pensar en ellos ante una inexplicable asociación de síntomas y signos que afecten a órganos aparentemente poco relacionados entre sí. <sup>(5)</sup>

Hay que pensar en estas entidades cuando: <sup>(5)</sup>

- 1- Una "enfermedad común" presente características atípicas que la distingan del resto.
- 2- Existan tres o más órganos involucrados.
- 3- Se presenten recaídas recurrentes, o cuando ocurran brotes de infección en una enfermedad crónica.

Las enfermedades mitocondriales o citopatías, deben considerarse como posibles diagnósticos diferenciales, cuando aparezcan características inexplicables, especialmente cuando ocurran en combinación con: <sup>(7)</sup>

- Encefalopatía:

Convulsiones.

Retraso en el Desarrollo o Regresión (incluye demencia temprana o episodios tardíos).

Mioclono.

Desórdenes de Movimiento (disonia, disquinesias, corea, etc.).

Migraña Complicada.

Infartos.

- Neuropatía.
- Defectos en los Conductos Cardíacos:

Cardiomiopatías.

- Deficiencias en la Audición.
- Estatura corta.
- Desórdenes de músculos extraoculares:

Ptosis.

Estrabismo adquirido.

Oftalmoplegia.

- Diabetes.
- Enfermedad Renal Tubular.
- Pérdida de la Visión:

Retinitis pigmentosa.

Atrofia óptica.

- Acidosis láctica (leve).

El diagnóstico prenatal es tarea compleja y difícil, aunque posible. Se debe ser prudente en cuanto a la utilización de la enzimología en células del líquido amniótico y coriales para establecer el diagnóstico prenatal. <sup>5</sup> Los estudios complementarios para las edades posnatales son: biopsia de músculo, niveles de CPK, medición de ácido láctico sérico, análisis molecular para la búsqueda de mutaciones en el ADNmt. <sup>(14)</sup>

A pesar de la gran heterogeneidad clínica comunicada en estos trastornos, las formas neonatales suelen tener unas características comunes similares, predominando desde las primeras horas de vida una grave afectación neurológica con convulsiones, dentro de un contexto de afectación multivisceral con fallecimiento precoz, generalmente por miocardiopatía. Los que sobreviven suelen desarrollar una encefalopatía crónica grave. <sup>(3)</sup>

Pasada la época neonatal y de lactantes empiezan a delimitarse una serie de cuadros sindrómicos con denominaciones específicas, que precisan de cierta evolución para completarse. <sup>(16)</sup>

A la espera del desarrollo de las terapias génicas que supongan una curación definitiva de las enfermedades mitocondriales, las bases del tratamiento actual de este grupo de

trastornos se centran en conseguir un rendimiento energético óptimo de las mitocondrias malfuncionantes. El tratamiento requiere de un equipo multidisciplinar, generalmente coordinado por un neurólogo, que incluya rehabilitadores, fisioterapeutas, cardiólogos, endocrinólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y especialistas en terapia ocupacional. Dado el carácter crónico, degenerativo y grave de las enfermedades mitocondriales, los pacientes necesitan a menudo, un enfoque multidisciplinario (clínico, bioquímico, neuroradiológico y genético). Debe vigilarse la función auditiva, por si precisa de un implante coclear y la función visual (presencia de cataratas, retinitis pigmentosa, atrofia óptica, necesidad de reparación quirúrgica de Ptosis invalidante).<sup>(11, 17)</sup>

En el tratamiento de las convulsiones epilépticas (frecuente en MELAS, MERFF y síndrome de Leigh) tener en cuenta que el ácido valproico inhibe la fosforilación oxidativa mitocondrial por lo que puede agravar la clínica o incluso precipitar un fallo hepático fulminante por lo que debe evitarse. Las mioclonías (especialmente frecuentes en MERFF) pueden ser tratadas con piracetam, leviracetam o clonacepam.<sup>(12)</sup>

Entre las medidas generales más importantes se señalan evitar:<sup>(13, 16,18)</sup>

- 1- Situaciones de alta demanda energética.
- 2- Stress por frío/calor.
- 3- Ejercicio físico intenso.
- 4- Cuadros febriles.
- 5- Stress psíquico.

### Referencias Bibliográficas

1. Pérez Hidalgo ME, Boue Avila A, Boue Avila A, Martínez Cañete M, Cruz Lage L. Actualización sobre el tema de enfermedades mitocondriales.ccm [Internet]. 2015 [citado 20 de Oct 2020]; 19(3):[aprox.13p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v19n3/ccm09315.pdf>
2. Rosales J, Medina N, Martínez N, Rodríguez-Quiroga S, Córdoba M, Vazquez-Dusefante C, et al. Diagnóstico de las enfermedades mitocondriales: utilidad de un abordaje clínico-molecular sistematizado incorporando secuenciación de alto rendimiento. NEUROL ARG [Internet]. 2017 [citado 20 de Oct 2020]; 9(4):[aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-pdf-S1853002817300538>

Garantizar una ingesta calórica adecuada con una dieta rica en HC y aporte vitamínico equilibrados. Evitarlos ayunos prolongados. Se aconseja la práctica de ejercicio físico aeróbico controlado.<sup>(20)</sup>

Deben tratarse con coenzima Q10 aquellas enfermedades mitocondriales secundarias a un déficit primario de la misma (incluye fenotipos muy variados, desde episodios recurrentes de rbdomiolisis con epilepsia, cuadros multisistémicos en la infancia con afectación renal importante, ataxia con o sin epilepsia, síndrome de Leigh y miopatía pura).<sup>(2)</sup>

### Conclusiones

Las enfermedades mitocondriales, también conocidas como encefalomiopatías mitocondriales o afecciones de fosforilación oxidativa, son un grupo heterogéneo de alteraciones, caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presentan encefalopatía y lesiones musculares, además de que pueden dañarse otros órganos como hígado, riñones, corazón, retina, médula ósea, nervios periféricos y páncreas.

Su diagnóstico requiere del reconocimiento previo de la presentación clínica y se apoya fundamentalmente en la biopsia de músculo y los estudios moleculares para buscar las mutaciones en el ADNmt. Representan un reto para los médicos y deben ser tratadas por equipos multidisciplinarios.

3. Cavero T, Rabasco C, Molero A, Blázquez A, Hernández E, Martín MA, et al. ¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial? Nefrología [Internet]. 2015 [citado 20 de Oct 2020]; 35(1): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699515055087>
4. Paz Ruiz-Siebold P, Canales F P. Enfermedades mitocondriales: diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven a propósito de un caso. REV CHIL NEURO-PSIQUIA [Internet]. 2013 [citado 20 de Oct 2020]; 51 (1) : [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v51n1/art04.pdf>
5. García-Ávila CA, García-Ávila D, González-Flores NJ, Sierra-García R, Sánchez-Reye NM. Síndrome de MELAS (miopatía, encefalopatía,

- acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías). *Rev Hosp Jua Mex [Internet]*. 2018[citado 20 de Oct 2020]; 85(3): [aprox.3p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju183j.pdf>
6. Moya G. VALORACIÓN ÉTICA DE LAS NUEVAS OPCIONES REPRODUCTIVAS EN LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES. *Acta Bioethica [Internet]*. 2016[citado 20 de Oct 2020]; 22(2): [aprox.7p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/abioeth/v22n2/art08.pdf>
7. Gallego-Delgado M, Cobo-Marcos M, Bornstein B, Hernández-Lain A, Alonso-Pulpón L, García-Pavía P. Miocardiopatías mitocondriales asociadas a la mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1: dos caras de la misma moneda. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2015 [citado 20 de Oct 2020]; 68(2): [aprox.2p.]. Disponible en: <https://www.rev.espcardiol.org/es-pdf-S0300893214005429>
8. González Halphen D, Vázquez-Acevedo M, Vega-deLuna F, Rubalcava-Gracia D. Evolución de los genomas mitocondriales: transferencia natural y artificial de genes mitocondriales al núcleo. *Mens. Bioquim [Internet]*. 2017[citado 20 de Oct 2020]; 41: [aprox.10p.]. Disponible en: <http://tab.facmed.unam.mx/files/13-GONZALEZ-HALPHEN-2017.pdf>
9. Lemeshko VV. El papel de la membrana mitocondrial externa en el control del metabolismo energético celular. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat. [Internet]*. 2018[citado 20 de Oct 2020]; 42(162): [aprox.15p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/racefn/v42n162/0370-3908-racefn-42-162-00006.pdf>
10. Cañas Arboleda M, Cañas Arboleda ND. Rol de la función mitocondrial en el corazón y sus implicaciones en disfunciones cardíacas. *ing. cienc. [Internet]*. 2017[citado 25 de Oct 2020]; 13(26): [aprox.35p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ince/v13n26/1794-9165-ince-13-26-00233.pdf>
11. Escalante-Gavancho C, Vattuone-Echevarría JA, Candia-Rivera E, Isidro-Huarcaya J, Escalante-Canorio J. MELAS en el Perú: reporte de caso. *Rev Neuropsiquiatr [Internet]*. 2015 [citado 25 de Oct 2020]; 78(4): [aprox.4p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v78n4/a09v78n4.pdf>
12. Vargas Díaz J, Garófalo Gómez N, Novoa López L, Hernández Díaz Z, Barroso García E. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos parecidos al ictus en un adolescente. *Revista Cubana de Pediatría [Internet]*. 2017 [citado 25 de Oct 2020]; 89(4): [aprox.8p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2017/cup174m.pdf>
13. Aguilar Guerra K, Vilchis Peluyera A, Valdés López V. LOS CÓDIGOS GENÉTICOS MITOCONDRIALES: CARACTERÍSTICAS, ORIGEN Y EVOLUCIÓN. *Revista de Educación Bioquímica (REB) [Internet]*. 2017[citado 25 de Oct 2020]; 36(4): [aprox.11p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb174e.pdf>
14. Nario L, Gutiérrez MI, Pérez C. Síndrome de Kearns-Sayre, presentación de un caso clínico. *Arch Med Interna [Internet]*. 2013[citado 25 de Oct 2020]; 35(2): [aprox.2p.]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v35n2/v35n2a06.pdf>
15. López-Catá F, Sabourín-Divé J, Aguilar-Iraola IJ. Utilización de las técnicas de reproducción asistida en la prevención de enfermedades mitocondriales. *Univ Méd Pinareña [Internet]*. 2020 [citado 25 Oct 2020]; [In Press]: 1-11. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/490>
16. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. Enfermedad mitocondrial: abordaje práctico para los médicos de atención primaria. *Pediatrics [Internet]*. 2007[citado 25 Oct 2020]; 64(6): 321-328. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-estadisticas-13114053>
17. Ruiz-Siebold PP, Canales FP. Enfermedades mitocondriales: diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven a propósito de un caso. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr [Internet]*. 2013 [citado 25 Oct 2020]; 51(1): 25-31. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnp/v51n1/art04.pdf>
18. Greenfield A, Braude P, Flinter F, Lovell-Badge R, Ogilvie C, Perry ACF. Assisted reproductive technologies to prevent human mitochondrial disease transmission. *Nature Biotechnology [Internet]*. 2017 [citado 25 Oct 2020]; 35(11): 1059-68. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nbt.3997>
19. Bladilo A, Torre N de la, Herrera M. Las técnicas de reproducción humana asistida desde los derechos humanos como perspectiva obligada de análisis. *Rev. IUS [Internet]*. 2017 Jun [citado 25 Oct 2020]; 11(39): 1-29. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-21472017000100002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-21472017000100002&script=sci_arttext)
20. Gammage PA, Gaude E, Van Haute L, Rebelo-Guioamar P, Jackson CB, Rorbach J, et al. Near-complete elimination of mutant mtDNA by iterative or dynamic dose-controlled treatment with mtZFNs. *Nucleic Acids Res [Internet]*. 2016 [citado 25 Oct 2020]; 44(16): 7804-7816. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw676>

Copyright EsTuSalud: Revista de Estudiantes de la Salud en Las Tunas. Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional, los lectores pueden realizar

copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.