

## El ácido folínico no es eficaz en el tratamiento del síndrome de Kearns-Sayre



### Folinic acid is ineffective for treating kearns-sayre syndrome

*Sr. Editor:*

Hemos leído con interés el artículo del Dr. Pardo Ruiz et al. describiendo el caso de un niño de 8 años con síndrome de Kearns-Sayre (SKS), con deleción única 6,4Kb DNA mitocondrial (DNAmT) y porcentaje de heteroplasmia del 27%<sup>1</sup>. Queremos transmitirle las siguientes consideraciones:

Solo en raras ocasiones la deleción mitocondrial es heredada<sup>2</sup>. ¿Presentaba la madre manifestaciones clínicas de enfermedad mitocondrial? ¿Se le realizaron estudios para probar la deleción del DNAmT?

Un porcentaje del 27% de heteroplasmia es bajo y difícilmente explica el severo y progresivo fenotipo<sup>1</sup>. Aunque al paciente no se le realizó biopsia muscular, sería interesante conocer si se determinó el porcentaje de heteroplasmia en otros tejidos, en particular en músculo donde es generalmente el más alto.

La ineficacia del ácido folínico podría deberse a varias razones. La primera es que la dosis administrada fuera demasiado baja. Los autores no aportan ninguna información sobre la dosis diaria. Tampoco se menciona durante cuánto tiempo el niño recibió ácido folínico y si la dosis fue modificada. Una segunda razón podría deberse a que el ácido folínico no atraviesa la barrera hematoencefálica. ¿Fueron determinados los niveles de ácido folínico en líquido cefalorraquídeo al final del tratamiento? Una tercera razón podría ser que el paciente no absorbiera el ácido folínico administrado por vía oral. ¿Tenía el paciente alguna enfermedad gastrointestinal que pudiera impedir la absorción? Las enfermedades mitocondriales se asocian frecuentemente con manifestaciones gastrointestinales como disfunción del esfínter gastroesofágico, estreñimiento, disfagia, vómitos, gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal, diarrea o pancreatitis<sup>3</sup>. ¿Fueron determinados los niveles de ácido folínico antes y después del tratamiento? Una cuarta razón podría ser que el paciente no hubiera tomado el tratamiento. ¿Fue supervisada cada toma por los cuidadores?

Aunque el tratamiento pudiera no haber tenido efecto clínico, sí podría haber tenido un efecto subclínico, con reducción de la proporción de heteroplasmia. ¿Se determinó el porcentaje de heteroplasmia antes y después del tratamiento?

El SKS se asocia frecuentemente con niveles elevados de lactato en suero o LCR. ¿Se determinó el nivel de lactato antes y después del tratamiento?

Aunque algunos estudios con pocos casos de SKS<sup>4</sup> han puesto de manifiesto el efecto beneficioso del ácido folínico,

otros no han mostrado ningún efecto<sup>5</sup>, no habiendo ensayos clínicos que aporten evidencia de tal efecto beneficioso.

Como los pacientes con SKS se presentan generalmente con un síndrome de trastorno multiorgánico mitocondrial, el artículo debería haber informado sobre otros medicamentos que el niño pudiera estar tomando. ¿Tomaba algunos de los denominados mitocondria-tóxicos? También pudiera ser que algún otro medicamento concomitante hubiera provocado como reacción adversa, una alteración de la función mitocondrial.

Ante todo, lo que este interesante artículo pone de manifiesto, es que el ácido folínico puede no ser eficaz en pacientes portadores de una deleción única del DNAmT. La razón podría ser multifactorial y las posibles causas deberían tenerse en cuenta a la hora de explicar la ineficacia del tratamiento.

### Bibliografía

1. Pardo Ruiz E, Maturana Martínez D, Vázquez López M, Ruiz Martín Y. Kearns-Sayre syndrome: Absence of clinical response to treatment with oral folinic acid. *Neurología*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.005>, pii: S0213-4853(17)30028-2.
2. Pineda M, Playán-Arís A, Alcaine-Villarroya MJ, Vernet AM, Serra-Castanera A, Solano A, et al. Familiar chronic progressive external ophthalmoplegia of mitochondrial origin. *Rev Neurol*. 2004;38:1023–7.
3. Finsterer J, Frank M. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disorders: A systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:142–54.
4. Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, Montero R, García-Cazorla À, de Aragón AM, et al. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:217; <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0217-2>.
5. Agodi A, Barchitta M, Quattrocchi A, Marchese AE, Boffetta P. Folate deficiency is not associated with increased mitochondrial genomic instability: Results from dietary intake and lymphocytic mtDNA 4977-bp deletion in healthy young women in Italy. *Mutagenesis*. 2014;29:101–6.

J. Finsterer<sup>a,\*</sup> y C. Maeztu<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Krankenanstalt Rudolfstiftung, Viena, Austria*

<sup>b</sup> *Division of Neurology, General Hospital, Murcia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fipaps@yahoo.de](mailto:fipaps@yahoo.de) (J. Finsterer).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.05.005>  
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).