

## **280º Grupo de trabajo ENMC**

**Lugar:** Hoofddorp, Países Bajos

**Título:** Criterios diagnósticos y medidas de resultado en miopatías mitocondriales primarias

**Fecha:** 22-24 de noviembre de 2024

**Organizadores:** Prof. M. Mancuso (Italia), Prof. C. Kornblum (Alemania)

**Investigadores Jóvenes:** Dr. P. Lopriore (Italia), Dr. L. Semmler (Alemania)

**Traducciones de este informe realizadas por:**

- Alemán: Dr. Luisa Semmler
- Italiano: Dr. Piervito Lopriore
- Español: Dr. Marcello Bellusci
- Francés: Dr. Manuel Schiff
- Danés: Prof. John Vissing
- Neerlandés: Dr. Mirian Janssen
- Húngaro: Prof. Rita Horvath

### **Participantes:**

Prof. M. Mancuso (Italia), Prof. C. Kornblum (Alemania), Dr. R. Artuch (España), Dr. M. Bellusci (España), Prof. E. Bertini (Italia), Prof. V. Carelli (Italia), Dr. J. van den Aemele (Reino Unido), Prof. F. Distelmaier (Alemania), Prof. M. Hirano (EE. UU.), Prof. R. Horvath (Reino Unido), Dr. M. Janssen (Países Bajos), Prof. A. Karaa (Francia/EE. UU.), Prof. T. Klopstock (Alemania), Dr. C. Lamperti (Italia), Prof. R. McFarland (Reino Unido), Dr. Y. Ng (Reino Unido), Prof. M. Schiff (Francia), Prof. S. Servidei (Italia), Prof. T. Taivassalo (EE. UU.), Prof. J. Vissing (Dinamarca), Dr. P. Lopriore (Italia), Dr. L. Semmler (Alemania), K. Waller (representante de pacientes, Reino Unido), Dr. V. Stoyanova-Beninska (Países Bajos).

### **Antecedentes y objetivos:**

Las enfermedades mitocondriales primarias (EMP) constituyen un grupo diverso y complejo de trastornos genéticos que afectan la estructura o función del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS). Son causadas por mutaciones en el ADN nuclear (ADNn) o mitocondrial (ADNmt) y son uno de los errores innatos del metabolismo más comunes, con una prevalencia estimada de 1 en 5.000 adultos. Las EMP frecuentemente afectan los nervios periféricos y los músculos, convirtiéndolas en un grupo significativo de trastornos neuromusculares hereditarios.

El diagnóstico clínico de las EMP es complicado debido a su naturaleza multisistémica, lo que requiere la participación de distintos especialistas. Ulteriores barreras son representadas por la falta de información sobre la historia natural de las EMP y la limitada sensibilidad y especificidad de los biomarcadores actuales para diagnóstico y predicción de severidad.

Las miopatías mitocondriales primarias (MMP) son un subconjunto de EMP que afectan predominantemente los músculos esqueléticos. Estas pueden manifestarse a cualquier edad, aunque los fenotipos más graves suelen aparecer

en edad temprana. Muchos de los asistentes que participaron en esta reunión, se habían reunido con anterioridad en Roma, en noviembre de 2016, y publicaron un documento de consenso sobre “Miopatías mitocondriales primarias: medidas de resultado y preparación para los ensayos clínicos en niños y adultos”.

Desde entonces, se han realizado numerosos ensayos clínicos basados en estas medidas de resultado, además de estudios observacionales. Más de diez compañías farmacéuticas han anunciado el desarrollo de nuevas moléculas dirigidas a las MMP. A la luz de estos avances, el consenso sobre MMP necesitaba ser actualizado para incluir nuevas medidas de resultado, medidas reportadas por los pacientes y potenciales biomarcadores. Otro objetivo fue el de aclarar y orientar sobre el posible uso de las nuevas tecnologías digitales aplicadas a la salud en este ámbito.

#### **Objetivos del grupo de trabajo:**

- Revisar y actualizar la definición de MMP.
- Compartir datos de historia natural en adultos y niños.
- Discutir las mejores medidas de resultado y los desafíos reales surgidos durante los ensayos clínicos ya realizados.
- Consensuar un conjunto óptimo de nuevas medidas de resultado, medidas reportadas por los pacientes y potenciales biomarcadores.
- Investigar el uso de tecnologías digitales en la evaluación de las MMP.

#### **Antes del taller**

El grupo llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura, centrándose en estudios sobre MMP desde 2017 en adelante (el año en que se publicó el consenso anterior). Se analizaron especialmente los estudios sobre medidas de resultado utilizadas en MMP. Además, se amplió la búsqueda a artículos relevantes en campos relacionados, como las miopatías metabólicas y las enfermedades neuromusculares en general. Como preparación, se realizaron varias encuestas en línea siguiendo el llamado “proceso Delphi” para facilitar la preparación del taller y la obtención de consensos.

#### **Durante el taller**

Las sesiones comenzaron con un resumen del estado actual de los registros europeos y estadounidenses, los proyectos en curso (especialmente las colaboraciones internacionales) y la estructura de redes nacionales e internacionales.

Posteriormente, se llevó a cabo una discusión general sobre los ensayos clínicos en MMP realizados en los últimos años. Además, el representante de pacientes de Lily Foundation ofreció una visión general sobre la perspectiva de los pacientes, como los parámetros útiles para incluir en los ensayos clínicos y las cargas asociadas a su participación. Asimismo, un experto de la Agencia Europea de Medicamentos explicó en detalle lo necesario para implementar ensayos clínicos en enfermedades raras y ultrarraras y cómo avanzar en la identificación de nuevos medicamentos.

## **Definición de las MMP**

Las MMP se definieron como “trastornos mitocondriales genéticamente determinados con una afectación destacada del músculo esquelético. Otras enfermedades, con afectación secundaria de las mitocondrias, no se consideran MMP”. Se propusieron dos tipos principales de MMP, dependiendo de si la persona presenta o no oftalmoplejía externa progresiva, una afección que afecta a los músculos oculares.

Hubo consenso en que las actividades normales de las enzimas de la cadena respiratoria no excluyen una MMP, ya que en adultos estas actividades pueden ser normales. Si se sospecha una MMP, las pruebas genéticas del ADN en sangre son un enfoque inicial adecuado. Sin embargo, si son negativas, o para confirmar el diagnóstico, puede ser necesaria una biopsia muscular en algunos casos. En el caso de una historia familiar sugestiva de transmisión mitocondrial o una de una presentación típica de MMP, podría ser más indicado realizar pruebas para mutaciones/deleciones comunes del ADN mitocondrial (ADNmt) antes de llevar a cabo la secuenciación del exoma o del genoma. Las deleciones únicas del ADNmt en adultos pueden detectarse en músculo y en sedimento urinario, que son mejores fuentes para la extracción de ADN que la sangre.

## **Medidas clínico de resultado para MMP**

### **Medidas de resultado informadas por pacientes**

Se discutieron algunas escalas previamente validadas, como la sección IV de NMDAS/NPMDS y la escala de gravedad de la fatiga (FSS), entre otras. Algunas de estas se validaron en cohortes de pacientes, mientras que otras se crearon específicamente para MMP o enfermedades mitocondriales. Se propuso un conjunto de diferentes medidas reportadas por pacientes que abordan temas como dolor, fatiga, intolerancia al ejercicio, actividades de la vida diaria y carga del cuidador, también basados en experiencias de otras enfermedades neuromusculares como la miastenia gravis y las miopatías metabólicas.

### **Escalas clínicas**

Existen varias escalas específicamente diseñadas para enfermedades mitocondriales, como la Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS), la Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale (NPMDS) y la International Paediatric Mitochondrial Disease Scale (IPMDS). También se adoptaron otras escalas del mundo de la investigación en enfermedades neuromuscular. Las escalas específicas para MMP fueron aceptadas como validas. Además, se aprobaron otras escalas centradas principalmente en síntomas motores, como la Hammersmith Functional Motor Scale Expanded y la puntuación compuesta Gait, Stair, Gower Manoeuvre and Chair (GSGC). Además, se aceptaron escalas con un enfoque más general, incluyendo dos escalas multidimensionales: la Physician Global Assessment (PhGA) y la Clinical Global Impression (CGI). También se

aprobó una escala para evaluar la fatiga en pacientes adultos con MMP y el Inventario Pediátrico de Calidad de Vida (PedsQL) para medir la calidad de vida en niños con PMM.

### **Pruebas funcionales y medidas de rendimiento**

Se reconoció un solapamiento significativo entre las pruebas funcionales y las medidas de rendimiento. Se acordaron las siguientes pruebas para evaluar la capacidad de caminar: prueba de caminata de 6 minutos, prueba de caminata de 6 minutos con inclinación (metros/minuto), prueba de caminata de 12 minutos y velocidad de marcha. Para adultos, se recomendaron la Quick Motor Function Test (QMFT), la Timed Up-and-Go Test y la Five Times Sit-to-Stand Test para evaluar la función motora. Además, se recomendó evaluar el equilibrio en diferentes condiciones, como la postura tándem con los ojos abiertos y cerrados.

Para niños, se evaluaron positivamente baterías como la North Star Ambulatory Assessment (NSAA) y el Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE). En cuanto a las medidas funcionales de resultado, se decidió que la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET, por sus siglas en inglés) es adecuada para adultos y niños mayores de 6 años. Si un participante no cumple con los requisitos para realizar la CPET, se puede realizar una prueba de ejercicio submáxima que evalúe el lactato en sangre y la frecuencia cardíaca. Además, realizar la prueba de levantarse y sentarse durante 30 segundos podría ser útil tanto en adultos como en niños. Cuando se sospecha debilidad respiratoria, se acordó medir la presión inspiratoria máxima (MIP, por sus siglas en inglés).

### **Biomarcadores**

En la práctica clínica actual, se emplean diversos métodos para distinguir las enfermedades mitocondriales de otras patologías, incluyendo pruebas de laboratorio de sangre y orina, análisis del líquido cefalorraquídeo, biopsia muscular y técnicas de imagen. Estudios recientes han explorado nuevos biomarcadores potenciales, en particular dos marcadores sanguíneos: el Factor de Diferenciación del Crecimiento 15 (GDF-15) y el Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21 (FGF-21). Estos se investigaron como posibles biomarcadores tanto para el diagnóstico diferencial como para medir resultado de nuevas terapias. Sin embargo, los parámetros estudiados carecían de la especificidad y la sensibilidad esperadas para clasificarlos como biomarcadores confiables. Se concluyó que es necesario recopilar más datos antes de recomendar el uso generalizado de cualquiera de estos nuevos biomarcadores. Es opinión de los expertos que no es necesario un biomarcador para diferenciar fenotipos, ya que esta distinción se logra actualmente mediante investigaciones clínicas.

### **Tecnologías digitales en salud**

Actualmente no existen tecnologías digitales validadas para la evaluación de las MMP ya que no se han publicado estudios sobre este tema. Es necesario realizar

más estudios para desarrollar y validar estas herramientas. Basándose en la experiencia obtenida de otras enfermedades neuromusculares, el grupo propuso un conjunto de tecnologías digitales que podrían utilizarse en futuros estudios centrados en las MMP. Específicamente, el grupo destacó el análisis de la marcha y el movimiento mediante tecnologías portátiles (como acelerómetros para capturar actividad física remota), tecnologías no portátiles (como alfombras de marcha), plantillas de sensores personalizadas o herramientas de monitoreo basadas en teléfonos inteligentes (para niños). Además, se respaldaron herramientas digitales para evaluar parámetros del sueño, debilidad faríngea y respiración.

### **Impacto para los pacientes y sus familias**

Nuestro taller definió las miopatías mitocondriales primarias y sus fenotipos relacionados, evaluó medidas de resultado útiles para el estudio de su historia natural y debatió cuáles de estas medidas implementar en ensayos clínicos. Recopilar más datos sobre la historia natural de las PMM es crucial para los pacientes y sus familias, ya que establece las bases para valorar futuras terapias. Además, comprender la carga y el punto de vista de los pacientes y sus familias es particularmente importante, ya que puede ayudar a seleccionar parámetros adecuados para los ensayos clínicos. De este modo, garantizamos que los ensayos no solo midan los “avances académicos” de los medicamentos en investigación, sino que también se centren en parámetros que reflejen beneficios tangibles para los pacientes en su vida diaria. Este esfuerzo colaborativo entre investigadores y pacientes es esencial para lograr avances significativos en el campo de la medicina mitocondrial.

### **Bibliografía**

Mancuso, M., McFarland, R., Klopstock, T., Hirano, M., & consortium on Trial Readiness in Mitochondrial Myopathies (2017). International Workshop:: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16-18 November 2016, Rome, Italy. *Neuromuscular disorders* : NMD, 27(12), 1126–1137.  
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.08.006>

Un informe completo será publicado en la revista *Neuromuscular Disorders* (PDF)