



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

*Fenotipo de la epilepsia en pacientes con diagnóstico de enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes del INNN*

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN**  
**NEUROLOGIA**

PRESENTA:

**DR. GUILLERMO PARRA LÓPEZ**

TUTORES DE TESIS:

**DRA. IRIS E. MARTINEZ JUAREZ**

**DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA  
Director de Enseñanza

---

DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA  
Profesor Titular del Curso de Neurología  
Jefe del departamento de Neurología

---

DRA. IRIS ENRIQUETA MARTINEZ JUAREZ  
Tutor  
Jefe de la clínica de epilepsia

---

DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS  
Tutor  
Jefe de la clínica de enfermedades de nervio y musculo

---

DR. GUILLERMO PARRA LÓPEZ  
Autor  
Médico Residente de la especialidad en Neurología

## ÍNDICE

CONTENIDO	PAGINA
DEDICATORIA	4
INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	13
JUSTIFICACION	14
METODOLOGIA	15
CONSIDERACIONES ETICAS	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31
APENDICES	37

## DEDICATORIA

## INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son organelos subcelulares esferoidales u ovoideos con un diámetro transversal de 0.1-0.5 micrómetros y de una longitud variable, están encargados de la producción de más del 90% del ATP celular a través del proceso de la fosforilación oxidativa, además de la fosforilación oxidativa, en la mitocondria se llevan a cabo otros procesos metabólicos importantes como la glucólisis, oxidación del piruvato, el metabolismo de los ácidos grasos a través de la beta oxidación, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, parte del ciclo de la urea, metabolismo de aminoácidos y esteroides<sup>1,2,3</sup>. Entre otras funciones, las mitocondrias son mediadores de la muerte celular por apoptosis, producción de calor, regula las concentraciones de calcio citosólico y un papel fundamental en la biogénesis de los grupos hierro-sulfuro. Estructuralmente las mitocondrias tienen cuatro compartimentos: la membrana externa, espacio intermembranoso, membrana interna y la matriz mitocondrial<sup>3,4,5</sup>.

El ADN mitocondrial es una doble cadena circular de 16.6kb el cual codifica 37 genes, 13 de estos codifican proteínas, de las cuales todas forman parte del sistema de fosforilación oxidativa, de los 24 genes restantes 2 son de ARN ribosomal y 22 de ARN de transferencia, estos últimos 24 genes son los encargados del traslado de los 13 polipéptidos, además de estos, existen más de 50 genes codificados por el ADN nuclear que son necesarios para el adecuado ensamblaje y funcionamiento del sistema de fosforilación oxidativa, por lo tanto, las mutaciones patógenas que pueden llevar a deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial pueden surgir tanto del ADN mitocondrial como del ADN nuclear<sup>1,2,3</sup>. El genoma mitocondrial tiene la característica distintiva que lo diferencia del genoma nuclear, es heredado estrictamente por línea materna y existen desde varios cientos a varios miles de copias dentro de una misma

célula, el número de copias presentes en cada célula varía en función de su demanda energética.

La cadena respiratoria mitocondrial se encuentra en la membrana mitocondrial interna y está compuesta por 5 complejos enzimáticos: deshidrogenasa de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) -ubiquinona oxidoreductasa (complejo I), succinato deshidrogenasa-ubiquinona oxidoreductasa (complejo II), ubiquinona-citocromo c oxidoreductasa (complejo III), citocromo c oxidasa (complejo IV) y la sintasa de trifosfato de adenosina (complejo V)<sup>3</sup>. Además de estos cinco complejos existen más de 100 diferentes proteínas necesarias para la fosforilación oxidativa y la producción de ATP, de estos 5 complejos el ADN mitocondrial codifica los complejos I, III, IV y V, el complejo II (succinato deshidrogenasa) es codificado completamente por el ADN nuclear<sup>1,2,3,4</sup>.

Las enfermedades mitocondriales son errores del metabolismo energético relativamente comunes, generalmente se asocian a morbi-mortalidad significativa. Algunos estudios han demostrado una prevalencia desde 1:5000 hasta 1:10,000, por otra parte, se ha demostrado que hasta 1:200 a 1:500 recién nacidos albergan una mutación patógena del ADN mitocondrial, sin embargo no todos estos individuos estarán afectados ya que las manifestaciones clínicas y la severidad del cuadro clínico es determinado por la carga heteroplásmica, es decir, de las miles de partículas del ADN mitocondrial presentes en cada célula y en los tejidos en general, solamente algunas de estas partículas de ADN mitocondrial presentaran mutaciones patógenas, como resultado encontraremos células y tejidos que alberguen tanto ADN mitocondrial normal como ADN mitocondrial mutado, es a esto a lo que llamamos heteroplasmia<sup>1,2,5</sup>. Algunas células, como las neuronas, músculo esquelético y células ganglionares de la retina tienen un mayor requerimiento energético altamente dependiente del metabolismo oxidativo, por lo tanto, tienen un umbral más bajo para presentar la enfermedad y son más susceptibles a la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial<sup>6</sup>.

El sistema nervioso central es el segundo órgano más frecuentemente afectado en las enfermedades mitocondriales. La manifestación más común de enfermedad mitocondrial es la encefalomiopatía, entre las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central se encuentran los episodios stroke-like, trastornos del movimiento, hipopituitarismo, disfunción cognitiva, demencia, psicosis, enfermedad de neurona motora y epilepsia, esta última comúnmente una de las manifestaciones clínicas más frecuentes, tanto en las formas sindromáticas como en las no sindromáticas de las enfermedades mitocondriales<sup>7</sup>.

Se ha reportado que la epilepsia ocurre en un 35 a 60% de los individuos con enfermedad mitocondrial bioquímicamente confirmada y por otra parte, hasta un tercio de los pacientes con epilepsia refractaria se han encontrado con evidencia bioquímica de disfunción mitocondrial<sup>5</sup>. Algunos reportes indican que hasta un 60% presenta varios tipos de crisis, siendo las más comunes las crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, mioclonias o síndrome de West, en algunas series se han encontrado además síndromes como Otahara, Landau-Kleffner, Lennox-Gastaut así como estado epiléptico recurrente/refractario y epilepsia parcial continua<sup>8</sup>.

El mecanismo de epileptogénesis propuesto en las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial involucra la depleción intracelular del trifosfato de adenosina (ATP) y la alteración en la homeostasis del calcio. Debido a que el calcio modula la excitabilidad neuronal y participa en la transmisión sináptica, estas alteraciones resultan en un aumento de la susceptibilidad a la epilepsia. Por otra parte, se ha encontrado que durante la actividad epiléptica prolongada existe un incremento en las especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), esto lleva a un incremento en el estrés oxidativo lo cual culmina en daño al ADN, proteínas y lípidos con el consecuente disfunción mitocondrial y pérdida neuronal, degenerando en un ciclo vicioso de epilepsia-

disfunción mitocondrial<sup>9</sup>. Hasta el momento no se puede determinar si la disfunción mitocondrial es la causa o la consecuencia de la epilepsia.

Los avances actuales en el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales han revelado que en una proporción significativa de los casos con citopatía mitocondrial tienen encefalopatía inespecífica no categorizada en vez de un síndrome de disfunción mitocondrial específico, la mayoría de estos casos muestran disfunción global progresiva y excitabilidad cortical frecuente que resulta en epilepsia.

## **ANTECEDENTES**

Hasta la fecha existen pocos reportes sistemáticos que hayan examinado la caracterización clínica de la epilepsia en el contexto de las enfermedades de la cadena respiratoria.

La mayoría de los estudios de fenotipos de epilepsia en enfermedad mitocondrial se han realizado en niños y adolescentes, solamente pocos estudios han explorado esta asociación en adultos y de estos ninguno se ha realizado en población latina, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio de este tipo en México.

En el 2001 Canafoglia et al<sup>10</sup> en estudio retrospectivo a 13 años de 21 pacientes de los cuales se contaba con defectos morfológicos, bioquímicos y defectos genéticos moleculares que indicaran un desorden mitocondrial primario. La encefalopatía mitocondrial se clasificó en base al fenotipo de acuerdo a las descripciones clínicas originales de síndromes bien identificados, teniendo en cuenta la morfología muscular y los hallazgos neuroradiológicos, se incluyeron pacientes con manifestaciones no típicas o de sobreposición bajo el diagnóstico genérico de encefalopatía mitocondrial. La enfermedad tuvo inicio juvenil o adulto en 14 pacientes y neonatal o infantil en 17.

De los pacientes con inicio juvenil o adulto

8 se presentaron como MELAS y

6 con presentación atípica o con sobreposición,

3 pacientes se presentaron como MERRF

Todos los pacientes presentaron un patrón típico de complejos polipunta-onda aumentados por la estimulación fótica y comúnmente relacionados con contracciones mioclónicas generalizadas, 2 pacientes presentaron MERRF, 5 pacientes presentaron fenotipo de MELAS. Las anomalías en el EEG ocurrieron en regiones parieto-occipitales o como paroxismos difusos de punta-onda, la estimulación fótica incremento la actividad epileptiforme posterior en un paciente y difusa en 2 de ellos.

Todos los pacientes presentaron áreas multifocales de hiperintensidad en secuencias T2.

4 pacientes se presentaron con formas no clasificables o de sobreposición, el EEG mostro descargas occipitales focales de onda aguda en un paciente y complejos de polipunta onda simétricos fotosensibles en el segundo.

En las formas de presentación infantil o juvenil la epilepsia fue el primer síntoma en 9 (53%), 2 con síndrome de Leigh y 7 con encefalopatía mitocondrial no clasificable.

En este subgrupo 7 pacientes presentaron crisis repetitivas al nacimiento, vomito recurrente o retraso del crecimiento precedieron el inicio de las crisis en los 2 restantes.

En 11 pacientes (71%) las crisis tenían inequívocamente características parciales, monomórficas en 6 y polimórficas en 5, se presentaron como estado epiléptico parcial motor simple en 5 y ocurrió con lateralización alternante en 3, en 10 pacientes el EEG presento actividad epileptiforme interictal (unilateral en 4, bilateral asincrónico en 6), en siete de estos las descargas interictales recurrieron a una frecuencia extremadamente alta. Solamente un paciente presento enlentecimiento hemisférico difuso sin actividad epiléptica, se registraron crisis parciales en 4 pacientes, las crisis se reportaron como

tónicas generalizadas en 2 pacientes pero el EEG reveló anomalías interictales multifocales. Únicamente 4 niños cumplieron criterios diagnósticos para epilepsia generalizada. En dos niños se presentaron espasmos infantiles en serie como el primer síntoma y se diagnosticaron con síndrome de West y en uno de ellos las crisis eran seguidas de crisis versivas parciales. Los otros dos niños las crisis generalizadas ocurrieron en la infancia tardía, muchos años después del diagnóstico de encefalopatía mitocondrial. El EEG interictal mostró localización prominentemente posterior en 9 (53%) de los niños con epilepsia parcial o generalizada.

En el 2008 Khurana et al.<sup>11</sup> realizaron un estudio retrospectivo en Philadelphia, USA, con el objetivo de determinar la relación entre epilepsia y defectos de la cadena mitocondrial en niños con encefalomiopatías mitocondriales durante el periodo de 1992-2000. Incluyeron los pacientes que cumplieran los criterios de Walker y tuvieran un defecto de la cadena respiratoria. Se definió epilepsia refractaria como convulsiones que no estuvieran controladas con al menos 2 antiepilépticos.

Para el análisis estadístico los pacientes se dividieron en tres grupos:

1. Sin epilepsia,
2. Con epilepsia refractaria y
3. Sin epilepsia refractaria.

Se encontraron 44 pacientes con diagnóstico definitivo de enfermedad mitocondrial de acuerdo a los criterios modificados de Walker, de estos únicamente 38 fueron incluidos, la edad de inicio de los síntomas tuvo un rango desde el nacimiento hasta los 17 años (media  $3.1 \pm 4.2$  años) y la duración del seguimiento fue de 1 a 8 años.

**No presentaron epilepsia 39%**, la edad promedio al inicio de los síntomas fue 2.2 años, en estos pacientes el signo neurológico más común fue debilidad muscular/retraso motor en 60%, hipotonía 47%, encefalopatía leve 27% y encefalopatía moderada/severa,

ataxia o anomalías de los músculos extraoculares en el 20%, se detectó elevación del ácido láctico en 33% en suero y/o LCR, el 27% presentó anomalías en IRM. La biopsia de músculo presentó mínimos cambios miopáticos con fibras rojas rasgadas, únicamente cambios miopáticos, anomalías mitocondriales ultraestructurales, el estudio genético fue negativo en 7 pacientes, el defecto de la cadena respiratoria mitocondrial más frecuente fue en el complejo II 73%, defectos del complejo IV 53%, complejo III 33% y complejo I 13%.

**Presentaron epilepsia 61%**, en 70% fue refractaria y en 30% no refractaria. Se presentaron en el primer año de vida el 61%, entre 1 y 6 años en 26% y entre los 6-15 años en 13%. Los pacientes estuvieron tratados con fármacos antiepilépticos estándar para el control óptimo de crisis. Los pacientes con epilepsia refractaria recibieron tanto FAE de primera línea como nuevos antiepilépticos. A dos pacientes se les colocó estimulador de nervio vago, en uno de ellos hubo mejoría de más del 50% en el control de crisis y sin cambios en el otro. En el único paciente en el que se intentó la dieta cetogénica quedó libre de crisis.

De los pacientes **con epilepsia refractaria** el signo neurológico más fue la encefalopatía moderada a severa 87%, debilidad muscular/retraso motor 69% e hipotonía 50%, en el 75% de los pacientes las crisis iniciaron antes de los 2 años, 87% se encontraron sin verbalizar ni deambular con encefalopatía severa, uno presentó retraso mental moderado y uno de ellos con inteligencia normal, este último presentó epilepsia parcial continua a los 15 años y un cuadro clínico compatible con MELAS. 31 % de estos pacientes presentó acidosis láctica sérica y/o LCR, 50% con IRM anormal.

El estudio genético estuvo disponible en 8/17 pacientes con epilepsia. Estos pacientes se presentaron de la siguiente manera:

- 63% presentó estados epilépticos recurrentes, típicamente convulsivo tónico-clónico y también mostraron episodios de estados mioclónicos,

epilepsia parcial continua y episodios recurrentes de estado epiléptico parcial complejo.

- 53% presento epilepsia refractaria con síndrome de Lennox-Gastaut y múltiples tipos de crisis.
- 31% crisis parciales con o sin generalización secundaria.
- 19% tónico-clónicas generalizadas.
- 13% mioclónicas.
- 13% tónicas y
- 13% espasmos infantiles.

Todos los pacientes con epilepsia refractaria presentaron EEG con enlentecimiento difuso de fondo y actividad epileptiforme focal o multifocal, 56% tuvieron actividad de punta onda lenta de distribución generalizada de predominio bifrontal.

El defecto más frecuente de la cadena respiratoria mitocondrial fue complejo II 69%, complejo I 62% y IV 19%.

Se encontraron 7 pacientes **con epilepsia no refractaria**, con una media de edad de inicio a los 5 años. El hallazgo neurológico más común fue debilidad muscular/retraso motor en 100%, hipotonía 86% y encefalopatía moderada a severa en 71%, el 43% de los casos presento acidosis láctica, el 43% con IRM anormal, con anormalidades de los núcleos grises basales, cambios de la sustancia blanca y hallazgos anormales en el cuerpo calloso.

Los estudios genéticos de estos pacientes fueron negativos para las mutaciones mitocondriales comunes.

En este grupo de pacientes el tipo de epilepsia más común fue:

- Parcial con o sin generalización secundaria 57%,
- Mioclónica 29% y

- tónico-clónica generalizada en el 14%.

En el 85% de los casos se presentó anomalías epileptiformes, focales en el 71% o multifocales 14%, el enlentecimiento difuso de fondo fue raro (14%) mientras que el enlentecimiento focal se presentó en 43%.

De estos 7 pacientes el defecto más frecuente fue en el complejo I 43%, complejo II 43% y complejo IV 14%. Estos pacientes estuvieron libres de crisis con los antiepilépticos debidamente seleccionados.

Kang HC et al. en el 2007<sup>9</sup> realizaron un análisis retrospectivo con el objetivo de caracterizar los fenotipos de epilepsia en niños con enfermedad mitocondrial inespecífica y evaluar los enfoques diagnósticos entre 1997 y 2006. Los pacientes se presentaron con crisis convulsivas de etiología desconocida. Las crisis se acompañaron de episodios clínicos compatibles con enfermedad mitocondrial y se inició un abordaje clínico, metabólico, enzimológico, histológico y molecular.

Se incluyeron 142 pacientes con epilepsia, 52 acudieron a valoración por primera crisis y 90 fueron referidos por descontrol de crisis, la media de seguimiento fue 51.5 meses. Para la enfermedad mitocondrial se utilizaron los criterios modificados de Walker.

Solo 22 de estos pacientes se clasificaron como enfermedad mitocondrial de la infancia con epilepsia:

Definitiva en 9,

Probable en 5 y

Posible en 6 o

Deficientes en piruvato deshidrogenasa en 3.

Edad media de presentación de síntomas neurológicos fue 22.7 meses, los 22 pacientes presentaron manifestación clínicas compatibles al menos con criterios menores.

Reducción del 20-30% en la actividad normal del complejo I en 6 pacientes

Reducción del 30-40% de actividad del complejo I en 1 paciente y

Reducción del 30-40% de actividad normal del complejo IV en 1 paciente.

En todos los pacientes se encontró actividad al menos >20% para todos los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Tres de nueve pacientes clasificados como definitivos y 5 de 6 de los calificados como probable no mostraron alteraciones significativas en la cadena respiratoria. Cuatro de los 9 pacientes con enfermedad mitocondrial definitiva y 1/6 de la enfermedad probable mostraron atrofia cortical difusa sin lesiones focales.

En cuanto al fenotipo epiléptico en los 22 pacientes con enfermedad mitocondrial y epilepsia incluyo:

Síndrome de LennoxGastaut en 7 pacientes,

Epilepsia mioclónica severa en la infancia en 3,

Síndrome de Doose en 1,

Síndrome de Landau-Kleffner en 1,

Desorden convulsivo generalizado inespecífico en 5 y

Convulsiones parciales en otros 5.

Las crisis fueron la manifestación inicial en 16 pacientes, en 14 de ellos las crisis iniciaron en la infancia (edad media  $8.5 \pm 6.3$  meses). De los 10 pacientes con crisis mioclónicas en 2 de ellos las crisis se acentuaban a la estimulación fótica. De los 17 pacientes con crisis generalizadas, 4 presentaron inicio focal y/o generalización secundaria, 5 pacientes consistentemente presentaron únicamente crisis parciales y/o generalización secundaria sin ningún fenotipo de crisis generalizadas. Todos los pacientes recibieron el coctel mitocondrial.

En el periodo del 2002 al 2005<sup>12</sup> se llevó a cabo un estudio en Seúl, cuyo objetivo fue determinar si los defectos enzimáticos en la cadena respiratoria mitocondrial contribuían a la etiología de la epilepsia en niños. Durante este periodo se analizaron un total de 121 biopsias musculares, 58 pacientes (47.9%) tuvieron diagnóstico confirmado de defectos en la cadena respiratoria por ensayos bioquímicos enzimáticos y únicamente 48 presentaban epilepsia, de estos últimos se revisaron las características clínicas y de laboratorio ( 23 fueron hombres y 25 mujeres).

Las deficiencias de la cadena respiratoria encontradas fueron las siguientes:

Complejo I 72.9%,

Complejo II 2.1%,

Complejo IV 22.9% y

Deficiencia combinada de complejos I y IV 2.1%.

Clínicamente encontraron:

75% se categorizaron como citopatía mitocondrial con encefalopatía inespecífica.

20.8% de enfermedad de Leigh

2.1% Alpers y MELAS

En cuanto a la epilepsia:

29.2% epilepsia generalizada

25% síndrome de Lennox-Gastaut

20.8% de síndrome de West

16.7% epilepsia parcial

4.2% de síndrome de Ohtahara

4.2% de síndrome de Landau-Kleffner

64.5% presentaron epilepsia intratable, de estos 24 recibió dieta cetogénica, únicamente 18 la continuaron, en el resto se suspendió por los efectos adversos, de estos 18, más del 50% mostro reducción en la frecuencia de crisis y 12 pacientes (66.6%) quedaron libres de crisis. La edad de inicio de la epilepsia fue de  $2.68 \pm 2.21$  años.

Las características interictales de los EEG fueron variables, sin embargo, todos los pacientes anormalidades del ritmo de fondo y descargas epileptiformes.

La imagen de resonancia magnética mostro atrofia cortical difusa en 70.8%, cambios de señal en núcleos grises de la base 37.5% y cambios en la intensidad de señal del tálamo en 25%.

El Sabbagh et al. <sup>8</sup> en un estudio retrospectivo de 1990-2006 en el que se identificó la combinación de epilepsia y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial definitiva. El diagnóstico se sospechó en base a la presentación clínica (alteración muscular, SNC y multisistémica), hallazgos metabólicos y lesiones sugestivas en IRM o picos de lactato en espectroscopia por IRM. La caracterización de la epilepsia se realizó de acuerdo a la clasificación de la ILAE 1981 y 1989. Se identificaron un total de 56 pacientes. La mayoría presento deficiencia de la cadena respiratoria:

Deficiencias múltiples en 16,

Complejo IV 14,

Complejo I 13,

Complejo II 2,

Complejo III 2 y

Otros dos pacientes presentaron defectos de quinona. Se buscó depleción del ADN en 19 pacientes, resultado positiva en 9/11 en biopsia hepática y 1/14 en biopsia de musculo. Los hallazgos moleculares consistieron en mutaciones del ADN mitocondrial en 11 pacientes y mutaciones de genes nucleares en 12. Resultados: se identificaron 23

niñas y 33 niños con convulsiones epilépticas severas y deficiencia de la cadena respiratoria confirmada.

La epilepsia fue la manifestación inicial en 17.5% (10 pacientes), en el resto de los pacientes fueron precedidos de falla multisistémica con acidosis láctica, detención del crecimiento, retraso psicomotor y/o otros signos neurológicos (ataxia, signos piramidales y extrapiramidales, oftalmoplejia, ptosis, retinopatía, sordera y neuropatía). El rango de edad de aparición de las crisis fue de 1 día hasta 20 años (media 13 meses) con un pico en el primer año. La fiebre desencadenó las crisis en el 19% (11 pacientes) en una edad promedio de 40 meses (media 21 meses), 21 pacientes se presentaron con estado epiléptico de larga duración y 11 con encefalopatía epiléptica. Las crisis consistieron principalmente en

Mioclónicas (masivas, focales o erráticas) en 29 pacientes,

Espasmos infantiles en 10,

Focales en 13,

Tónicas en 5 y

Otros 5 con tónico-clónicas.

Al menos el 60% de los pacientes presentaron más de un tipo de epilepsia durante el curso de la epilepsia. Se identificaron 6 grupos de acuerdo a las características de la epilepsia:

- I. Estado epiléptico complicando deficiencias mutiviscerales,
- II. Encefalopatía mioclónicas temprana con brote supresión,
- III. Síndrome de West incluyendo espasmos en grupos con hipsarritmia y regresión psicomotora,
- IV. Estado epiléptico refractario,
- V. epilepsia parcial continua y
- VI. Epilepsia en la cual el principal tipo de crisis fue la mioclonía.

La monoterapia fue efectiva únicamente en 5%, 25 pacientes recibieron valproato de sodio uno de ellos presento falla hepática aguda, recibió trasplante hepático y posteriormente falleció. El 45% (23 pacientes) fallecieron en promedio a los 21 meses del inicio de las crisis (mediana 9 meses).

El 91% de los pacientes presentaron anomalías en IRM, de los cuales 1/3 presento múltiples lesiones. Se observaron los siguientes hallazgos de imagen:

- a) Atrofia cerebral progresiva en 30 pacientes,
- b) Atrofia cerebral focal 16 pacientes,
- c) Incremento en la intensidad de señal en secuencia ponderada en T2 9 pacientes,
- d) Afección de núcleos grises de la base en 20 pacientes, la característica más frecuente, comúnmente combinada con atrofia de estructuras supratentoriales,
- e) Afección cerebelosa se encontró en 12 pacientes, de los cuales 5 presentaron atrofia cerebelosa difusa severa aislada, 3 presentaron atrofia cerebelosa asociada a anomalías infratentoriales y 4 presentaron hiperintensidad en secuencia T2 en el núcleo dentado.

Lee HF et al.<sup>13</sup> estudiaron 76 pacientes diagnosticados con enfermedad mitocondrial entre 1984 y 2010, de esta cohorte 46 pacientes presentaron epilepsia, de los cuales, se obtuvieron las características clínicas, fenotipos epilépticos, examen neurológico así como los regímenes de tratamiento. Las crisis epilépticas y los síndromes epilépticos se clasificaron de acuerdo a la clasificación de la ILAE de 1981 y 1989 respectivamente. Los criterios diagnósticos para enfermedad mitocondrial se revisaron en base a los criterios modificados para enfermedad mitocondrial descritos por Bernier et al.

El estudio se realizó de la cohorte de 46 pacientes con enfermedad mitocondrial y epilepsia. En los pacientes con un seguimiento mayor de 1 año se calculó la frecuencia de reducción de crisis.

La frecuencia de crisis fue de 61%(46/76), de los 46 pacientes 23 se clasificaron en una enfermedad mitocondrial sindromática,

14 con síndrome de Leigh,

7 MELAS,

1 con miopatía mitocondrial infantil fatal,

1 MERRF y

Los 23 restantes con enfermedad mitocondrial no sindromática.

En los casos sindromáticos y no sindromáticos la edad media del inicio de las crisis fue 8 meses. El 61% (28 pacientes) presento crisis durante el curso inicial de la enfermedad, de estos pacientes

21% tuvieron síndrome de Leigh,

4% MELAS, 4% MERRF,

1% miopatía mitocondrial infantil fatal y

68% enfermedad mitocondrial no sindromática.

La epilepsia más común fueron las crisis parciales 50% y 48% crisis mioclónicas.

De los 46 pacientes en 16(35%) presentaron más de un tipo de crisis durante el curso de la enfermedad y de estos 16 el 63%tuvo enfermedad mitocondrial no sindromática.

Las características de EEG más comunes fueron:

1. Actividad lenta difusa de fondo (61%),
2. Descargas epileptiformes (35%), frecuentemente observados en enfermedad o sindromática.

3. El tercer patrón más común fue ondas lentas polimórficas intermitentes, los hallazgos específicos de EEG fueron hipsarritmia intermitente en el 11% y patrón de brote supresión en 7%.

Se observaron diversas lesiones en IRM

- a) Lesión extracortical en 62%,
- b) Atrofia cerebral difusa en 58%,
- c) Cambios de señal en áreas corticales 38%,
- d) Únicamente normal en 5 pacientes.

Los pacientes con enfermedad mitocondrial sintomática presentaron una mayor frecuencia de cambios de señal sobre las áreas corticales con o sin lesiones extracorticales (77%), sin embargo la IRM de pacientes con enfermedad mitocondrial no sintomática comúnmente resulto normal (80%) o atrofia generalizada (62%).

La media de seguimiento fue 6 años y 5 meses. La media del número de antiepilépticos fue de 2, con rango de 0-6. En cuanto a la reducción de crisis 15% mostraron reducción del 100%, 19% del 75-99%, 19% del 50-74% y 49% menor del 49%. 10 de los 13 pacientes con reducción de crisis menor del 50% tuvieron enfermedad mitocondrial no sintomática, a 12 de estos se les administro valproato de sodio sin mostrar disfunción hepática.

En Marsella, Caietta et al. <sup>14</sup> llevó a cabo un estudio retrospectivo, comparativo de 1995 al 2010, en este estudio se analizaron 53 niños con epilepsia que fueron sometidos a biopsia muscular o hepática, los cuales fueron divididos en 2 grupos, en el primero se incluyeron los que tuvieron diagnóstico de enfermedad mitocondrial en total 29 pacientes y en el segundo aquellos sin enfermedad mitocondrial siendo estos últimos 24 pacientes.

En cuanto a la enfermedad mitocondrial se realizó la descripción del defecto de la cadena respiratoria, la mutación causal, determinación de lactato sanguíneo y el aspecto

de la neuroimagen así como la presencia de pico de lactato en la espectroscopia por IRM así como la descripción fenotípica, evolutiva, electroencefalográfica y respuesta terapéutica de la epilepsia.

El inicio de la epilepsia ocurrió a los 39.6 meses en el primer grupo y a los 11.8 meses en el segundo grupo.

En el grupo 1 se encontró:

- Epilepsia mioclónica 27%,
- Epilepsia parcial 24%,
- Estado epiléptico 21%,
- Síndrome de West 14%,
- Epilepsia generalizada y epilepsia parcial continúa ambas 7%.

En el grupo 2 se encontró

- Epilepsia parcial en 53%,
- Epilepsia mioclónica 30%,
- Estado epiléptico 9%,
- Síndrome de West y epilepsia generalizada 4%.

En cuanto a la farmacoresistencia en el grupo 1 se encontraron 11 pacientes vs 16 en el grupo 2. Encontraron que el pico de lactato en espectroscopia por IRM sugiere fuertemente la enfermedad sin embargo se presentó únicamente en el 20% de los casos.

Las limitantes del estudio fueron la dificultad para el diagnóstico de la enfermedad mitocondrial, de los 29 pacientes que se incluyeron en el grupo de la enfermedad mitocondrial 13 tenían el diagnóstico confirmado, 3 como probable, 11 como posible y 2 el trastorno era debido a mutaciones en la proteína fiadora de ARN (RNABP2).

Los doctores Finsterer y Zarrouk Mahjoub<sup>15</sup> en noviembre 2012 en Austria, Vienna realizaron un estudio retrospectivo a 4 años, diseñado para describir:

1. Cuales tipos de epilepsia ocurren en adultos con enfermedades mitocondriales.
2. Cuál es la prevalencia de la epilepsia mitocondrial definitiva, probable o posible en adultos.
3. Cuál es el tratamiento más efectivo.
4. Cual resultado puede ser el más probablemente esperado en este grupo de pacientes.

Se reclutaron pacientes con enfermedad mitocondrial sinromática y no-sindromática atendidos en consulta externa del hospital KrankenanstaltRudolfstiftung.

La enfermedad mitocondrial se clasifico de acuerdo a los criterios de Walker modificados. Se clasifico como “*definitiva*” si el cuadro clínico era compatible con enfermedad mitocondrial y evidencia genética o bioquímica de un defecto mitocondrial, “*probable*” si el cuadro clínico era compatible con enfermedad mitocondrial y la inmunohistoquímica de la biopsia de musculo mostraba fibras COX negativas, fibras rojas rasgadas, fibras hipereactivas a SDH o mitocondrias de forma o estructura anormal con o sin inclusiones paracristalinas o depósitos de glucógeno o grasa en microscopia electrónica y “*posible*” si el cuadro clínico era compatible con enfermedad mitocondrial y un estudio diferente de la biopsia muscular era indicativo de enfermedad mitocondrial. La presentación clínica se definió como “*sugestiva*” de enfermedad mitocondrial si presento al menos 3 características clínicas de las enlistadas en el estudio o menos de 3 anormalidades clínicas con más de 10 alteraciones en los estudios realizados.

Se incluyeron pacientes con crisis convulsivas, sin requerir fármacos antiepilépticos al momento de la consulta o aquellos que tuvieran tratamiento con antiepiléptico al momento de recibir la atención médica o que hubieran presentado crisis en el año previo a la consulta.

Se definió la epilepsia de acuerdo a su etiología siguiendo la clasificación de la ILAE 2010 como genética, presumiblemente genética, estructural, metabólica o desconocida. En los casos de episodios stroke-like se clasificó como genética ya que no se consideró un prerrequisito para el desarrollo de convulsiones.

Durante los 4 años del estudio se clasificaron como enfermedad mitocondrial (EM) 444 pacientes, de estos:

- 15 como definitiva,
- 54 como probable y
- 375 como posible.

En 3 pacientes los datos fueron inconcluyentes o insuficientes, de los 441 restantes en 60 se asociaron con epilepsia:

- 3 con EM definitiva,
- 12 EM probable y
- 45 posible.

De los 3 pacientes en los que se clasificó como definitiva 1 se presentó como MELAS y dos como formas no sindrómicas, uno de estos últimos con enfermedad multisistémica y el otro con epilepsia y cardiomiopatía.

De los 60 pacientes con epilepsia 38 eran mujeres y 22 hombres., edad promedio de 67.2 años (rango de 35-90 años).

La epilepsia tuvo etiología:

- Estructural/metabólica en 39 casos,
- EVC isquémico previo en 14 pacientes,
- Consumo crónico de alcohol en 8,
- Atrofia cerebral en 7,
- Tumor cerebral en 3,

- Trauma craneal, encefalitis o hipoxia en 2 y
- Siderosis superficial en 1.

En 21 pacientes la epilepsia se clasificó como genética atribuido a un defecto genético probado o presumiblemente responsable de la EM.

De todos los casos con epilepsia y EM,

- 51 pacientes presentaron convulsiones generalizadas,
- 6 focales y generalizadas,
- 2 focales,
- 3 pacientes presentaron estado epiléptico no convulsivo y
- 2 con estado epiléptico convulsivo,

Ningún paciente del protocolo presentó muerte súbita no explicada en epilepsia (SUDEP, Suddenunexplaineddeath in epilepsy).

Al momento de la consulta 48 pacientes recibían antiepilépticos y 11 no. La razón para no tomar antiepilépticos fue aversión general contra los antiepilépticos, discontinuación no autorizada de antiepilépticos o epilepsia previa que ya no requirió tratamiento con antiepilépticos.

De los pacientes con epilepsia y tratamiento 33 se encontraban en monoterapia, 15 en politerapia con dos antiepilépticos en 11 pacientes o 3 antiepilépticos en 4 pacientes, los antiepilépticos más comúnmente utilizados fueron levetiracetam en 11 pacientes, lamotrigina en 20 y ácido valproico en 8, los antiepilépticos más frecuentemente aplicados en monoterapia fueron lamotrigina en 13 pacientes, levetiracetam 12 pacientes, y gabapentina en 4 pacientes. Las combinaciones de antiepilépticos más usuales fueron ácidovalproico con levetiracetam en 3 pacientes, levetiracetam con oxcarbazepina en 2 y levetiracetam con lamotrigina y lacosamida en 2. De los que recibieron levetiracetam 12 estuvieron en monoterapia y nueve como politerapia con uno o dos antiepilépticos adicionales. El segundo antiepiléptico en

frecuencia de uso fue lamotrigina, de estos pacientes 13 estuvieron en monoterapia y 7 tomaron lamotrigina en combinación con otro antiepiléptico.

Este estudio reportó que la epilepsia ocurre en el 14% de las enfermedades mitocondriales, que la prevalencia de epilepsia mitocondrial fue mayor en los casos de EM definitiva y probable que en la posible, 65% de los casos tuvieron una causa estructural y en 35% genética, el 85% de los casos se presentó como epilepsia generalizada, 10 focal y focal y generalizada en 3%, el 80% de los pacientes recibió antiepilépticos pero el 18% se encontraba sin antiepiléptico durante el seguimiento.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen pocos estudios en los que se describa el comportamiento clínico de la epilepsia asociada a enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial en adultos, tanto desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas de la epilepsia como en la respuesta al tratamiento y los posibles efectos de los fármacos antiepilépticos sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial per se, de los estudios publicados hasta el momento ninguno se ha realizado en latinos ni en población mexicana, por lo anterior desconocemos si los resultados obtenidos en los estudios realizados previamente sean aplicables a nuestra población.

## **OBJETIVOS Y METAS**

**Objetivo general:** Describir la correlación que existe entre las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial y el fenotipo de epilepsia que presentan los pacientes adultos del instituto nacional de neurología y neurocirugía (centro de tercer nivel) con estas enfermedades .

**Objetivo específico:** Determinar la edad de aparición de la epilepsia en estos pacientes así como identificar los patrones de crisis epilépticas y/o síndromes epilépticos además de su evolución y respuesta a tratamiento en relación a los patrones de presentación tanto sindromática y no sindromática de la enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial en pacientes adultos del instituto nacional de neurología y neurocirugía (centro de tercer nivel).

## **JUSTIFICACION**

No se cuentan con estudios en mexicanos acerca del comportamiento clínico de la epilepsia relacionada a las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial, describir los patrones clínicos de la epilepsia relacionada a estos trastornos nos permite conocer cuáles son las manifestaciones epilépticas que presentan con mayor frecuencia, la evolución que presentan en cuanto al control de las crisis y cuál es el espectro de enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial a la cual se asocian.

El reconocimiento de este perfil nos permitirá una mejor selección del tratamiento antiepiléptico con el propósito de evitar efectos adversos tanto en el control de la epilepsia como los efectos secundarios sobre función mitocondrial puesto que ya conocemos esta potencial complicación relacionada al uso de fármacos antiepilépticos en las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial, sin embargo, este dato ha sido explorado principalmente en población pediátrica y tradicionalmente se ha extrapolado a la población adulta por lo que desconocemos el comportamiento real de esta interacción.

## **METODOLOGÍA**

Estudio descriptivo, transversal y analítico.

Pacientes de género indistinto, mayores de 15 años que cuenten con registro en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 15 años de edad.

Expediente clínico completo

Cualquier género.

Diagnóstico molecular y con cuadro clínico compatible con enfermedad mitocondrial.

Diagnóstico clínico de epilepsia de cualquier tipo que cuenten con electroencefalograma.

Consentimiento informado firmado.

### **Criterios de exclusión:**

Expediente incompleto.

Diagnóstico molecular de enfermedad diferente de enfermedad mitocondrial.

Sospecha de enfermedad mitocondrial sin confirmación molecular.

Epilepsia explicada por otra patología diferente de la enfermedad mitocondrial.

Que no acepten firmar consentimiento informado.

**Descripción general:** Se seleccionaran expedientes de los pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” que cuenten con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Se revisaran expedientes de pacientes de este instituto durante el periodo comprendido entre el año 2000 y 2013 que cuenten con el diagnóstico clínico sindromático y no sindromático, morfológico, histoquímica y molecular de enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial que durante cualquier momento del curso de la enfermedad hayan presentado crisis epilépticas de forma consistente que no sean explicadas por otra patología y que no sean debidas a descompensaciones metabólicas agudas. Las crisis epilépticas y los síndrome epilépticos se clasificaran de acuerdo a los criterios de la ILAE 1981 y 1989, la epilepsia refractaria se definirá como aquella que no responde a la terapia con más de dos antiepilépticos debidamente seleccionados, en cuanto al control de crisis se clasificaran de acuerdo a lo propuesto en el 2010 por Kwan et al. donde se definió *libre de crisis* como libertad de crisis por un periodo mínimo equivalente a tres veces el intervalo mayor inter crisis previo al inicio de la intervención terapéutica (determinando el intervalo inter crisis de acuerdo a los eventos ocurridos en los 12 meses previos), el control se definió como *indeterminado* cuando el paciente se mantuvo libre de crisis durante un periodo tres veces mayor al intervalo intercrisis pre-intervención pero menor a 12 meses y se consideró *falla* si el paciente presentaba un nuevo episodio de crisis antes de concluir un periodo de 12 meses, aun cuando hubiera una disminución de la frecuencia de crisis en comparación con su frecuencia basal (pre-intervención), la enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial se clasificaran de acuerdo a los criterio de Walker modificados por Bernier en el 2002. Además se analizaran datos como género, edad de inicio de los síntomas, edad de inicio de la epilepsia, características clínicas de la epilepsia, incluyendo epilepsia refractaria y estado epiléptico, hallazgos de laboratorio anormales, lactato sérico y en LCR, hallazgos de los estudios de neuroimagen principalmente resonancia magnética incluyendo espectroscopia en búsqueda de pico de lactato, electroencefalograma de acuerdo al sistema internacional 10-20, resultados del

análisis de la biopsia muscular y el defecto de la cadena respiratoria mitocondrial encontrado.

## **TECNICAS DE PREPARACION DE LAS MUESTRAS DE MUSCULO ESTRIADO.**

### **Hemateína-Eosina. (H-E)**

1. Se tiñe con hemateína por 10 minutos.
2. Lavar con de la llave.
3. Colorear en agua eosina por 5
4. Lavar rápidamente en agua destilada
5. Deshidratar sucesivamente en alcoholes graduales del 70% al 100%, 2 cambios al 100% y xilol I, xilol II, xilol II.

### **Tricrómico modificado de Gomori. (T-G)**

1. Poner los cortes a temperatura ambiente 2 a 20 minutos
2. Teñir 4-5 minutos con hematoxilina de Harris.
3. Tres cambios rápidos en agua destilada.
4. Colorear en tricrómico de Gomori de 10-12 minutos.
5. Diferenciar en solución acuosa de ácido acético al 2%.
6. Deshidratar, aclarar y montar.

**NOTA: SE OBSERVAN LAS ALTERACIONES, CUERPOS NEMALINICOS Y AGREGADOS TUBULARES EN ROJO.**

### **Ácido Peryódico, reactivo de Schiff (PAS).**

1. Fijar con Carnoy 2 durante 5 minutos
2. Lavar con agua destilada.
3. Incubar en solución de ácido periódico durante 10 minutos
4. Solución de Schiff durante 30 minutos.

5. Lavar con agua destilada
6. Deshidratar
7. Montar en preparación anhidra para microscopia electrónica (Entellan®).

#### **Rojo oleoso (ORO)**

1. Fijador formol-calcio de Backer a 4 ° C durante 30 minutos
2. Agua corriente 15 minutos
3. Rojo oleoso 15 minutos a 37° C
  - a. Agua corriente durante 10 minutos
4. Lavar con agua destilada
5. Hemateína por 3 minutos
6. Lavar con agua de la llave
7. Montar con glicerina-gelatina

#### **NADH (ADENINA NUCLEOTIDO REDUCIDO).**

1. Incubar 30 minutos ó más a temperatura de 37 °, controlando la reacción en el microscopio (1.30 más o menos).
2. Enjuagar en agua destilada.-
3. Montar en glicerina-gelatina.
4. Resultados. Depósitos morados obscuro, indican los sitios de actividad enzimática.

#### **Citocromo C oxidasa**

1. 10 ml de buffer de fosfatos a PH 7.4.
2. 10 mg diaminobenzidina DAB
3. 10 mg Citocromo C

4. Se mezclan los componentes y se agita a temperatura ambiente y se filtra antes de colorearlo en los cubreobjetos.
5. Se incuba aproximadamente 4 hrs.

## VARIABLES

Variables	Nivel de medida	Variables	Nivel de medida
Fecha de nacimiento	Ordinal	uso levetiracetam	Nominal
Edad inicio crisis	Escala	uso topiramato	Nominal
Genero	Nominal	uso lamotrigina	Nominal
Estado civil	Nominal	uso clonazepam	Nominal
Escolaridad	Nominal	Uso diazepam	Nominal
Ocupación	Nominal	uso pregabalina	Nominal
Lateralidad manual	Nominal	uso vigabatrina	Nominal
Antecedente familiar de epilepsia	Nominal	uso gabapentina	Nominal
Embarazo de alto riesgo	Nominal	uso fenobarbital	Nominal
Hipoxia perinatal	Nominal	uso acetazolamida	Nominal
Prematurez	Nominal	uso etosuximida	Nominal
Uso de forceps	Nominal	lacosamida	Nominal
Parto prolongado	Nominal	zonisamida	Nominal
Bajo peso al nacer	Nominal	Crisis parciales motoras	Nominal
Cesarea	Nominal	Crisis parciales sensitivas	Nominal
Ictericia	Nominal	Crisis autonómicas	Nominal
Crisis febriles	Nominal	Tipo de crisis autonómica	Nominal
Desarrollo psicomotor	Nominal	CPS Psíquicas	Nominal
Regresión psicomotriz	Nominal	Crisis focales complejas	Escala
Antecedente personal de tabaquismo	Nominal	Tipo de epilepsia parcial	Nominal
Antecedente personal de uso de alcohol	Nominal	Etiología idiopática	Nominal
Antecedente personal de uso de drogas	Nominal	normal o anormal	Escala
Trauma craneoencefálico	Nominal	Focalización de la disfunción	Escala
Neuroinfección	Nominal	Localización de la disfunción frontal	Escala
Tipo de neuroinfección	Nominal	Localización de la disfunción temporal	Escala
Antecedentes personales de EVC	Nominal	Localización de la disfunción parietal	Escala
Antecedente de enfermedad psiquiátrica previo a epilepsia	Nominal	Localización de la disfunción occipital	Escala
Enfermedad psiquiátrica actual	Escala	Actividad epiléptica	Escala
Frecuencia de crisis por mes	Escala	Localización de la actividad epiléptica frontal	Escala
Frecuencia de crisis por año	Escala	Localización de la actividad epiléptica temporal	Escala
Libre de crisis	Nominal	Localización de la actividad epiléptica parietal	Escala
Patrón de crisis en horario	Nominal	Localización de la actividad epiléptica occipital	Escala
¿Debuto el paciente con status?	Nominal	Actividad epiléptica generalizada	Escala
¿Ha tenido algún status epiléptico convulsivo o no convulsivo?	Nominal	Hallazgos IRM	Escala
Episodios de status presentados en la vida (incluye al presente)	Escala	IRM descripción	Nominal
Numero de FAE previos eficaces y dosis adecuadas	Escala	Fenotipo	Nominal
Número de FAE actuales	Ordinal	Tipo sindromático	Escala
Uso FENITOÍNA Dosis Promedio o Si no toma dejar vacío	Nominal	Inmunohistoquímica	Nominal
uso CARBAMAZEPINA	Nominal	Molecular	Escala
uso VALPROATO	Nominal	Acidosis láctica	Nominal
uso oxcarbazepina	Nominal	Lactato LCR	Nominal
uso primidona	Nominal	Radio lactato piruvato	Nominal
uso clobazam	Nominal	Diagnóstico inicial diferente a mitocondriopatía	Nominal

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de un total de 48 pacientes con diagnóstico clínico de sospecha de citopatía mitocondrial, de estos 15 tuvieron asociación de epilepsia y datos clínicos y por biopsia de musculo estriado con el diagnóstico de citopatía mitocondrial posible mediante técnicas de inmunohistoquímica (hematoxilina y eosina, tricrómico modificado de Gomori, citocromo c oxidasa, NADH), de estos 15 pacientes 46.7% son hombres y 53.3% mujeres, la edad media del inicio de las crisis fue a los 17 años con un rango de los 5 a los 47 años de edad, el 33.3% de los pacientes tenía menos de una crisis por mes, el 33.3% de 1-2 crisis por mes y el resto de 3-6 crisis por mes, el 73.3% de los pacientes persistía con crisis, 20% con libertad de crisis y 6.7% no determinada la frecuencia, únicamente 1 paciente (6.7%) presentó un episodio de estatus epiléptico, en cuanto al diagnóstico de enfermedad mitocondrial el 73.3% presentó de forma oligosintomática y el 26.7% forma sindrómica con síndrome de MELAS.

El 60% de estos pacientes presentaron crisis parciales motoras, 40% crisis parciales sensitivas, únicamente el 26.7% crisis parciales simples psíquicas, en el 40% de los casos se definió como etiología mitocondrial desde el inicio, el 13.3% presentó síndrome de Lennox-Gastaut y el 6.7% epilepsia con crisis mioclónicas – astáticas.

El electroencefalograma fue anormal en el 93.3%, de estos pacientes el 60% presentó disfunción generalizada, el 13.3% presentó disfunción focal, el 26.7% no presentó disfunción, de los pacientes que presentaron disfunción el 46.7% se localizó en el lóbulo frontal, 53.3% en el lóbulo temporal y 40% en el lóbulo parietal y occipital. El 73.3% de los casos presentaron actividad epiléptica que se distribuyó de la siguiente manera: 53.3% tanto para el lóbulo frontal y temporal, 13.3% en lóbulo parietal y el 20% con actividad epiléptica generalizada.

En la imagen de resonancia magnética el 86.7% presentó anomalías, el 60% en sustancia blanca supratentorial hemisférica y el resto en otras localizaciones, los

hallazgos fueron heterogéneos: disminución del N-acetil aspartato a nivel hipocampal, hipoplasia del caudado bilateral, disminución del volumen corticosubcortical, hiperintensidades en la sustancia blanca, encefalomalacia y gliosis.

Entre otros estudios paraclínicos solo al 46.7% se le realizó determinación sérica de lactato siendo anormal en únicamente el 20% de los casos.

Al ingreso a este instituto 6.7% de los pacientes se encontraba sin tratamiento, otro 6.7% se encontraba con 5 fármacos antiepilépticos, 13.3% se encontraba con 4 antiepilépticos, 20% recibía tratamiento con 3 fármacos y el mismo porcentaje con 2 fármacos y el 33.3% recibía únicamente un fármaco antiepiléptico. Después de establecido el diagnóstico el 26.7% recibía 1 fármaco, 33.3% 2 fármacos, 20% 3 fármacos antiepilépticos, 13.3% 4 fármacos y únicamente el 6.7% recibía 5 antiepilépticos. De los fármacos antiepilépticos utilizados únicamente 1 paciente recibía 200mg de fenitoína, 1 paciente recibió 10mg de clobazam, 1 recibió gabapentina 900mg, 13.3% recibieron oxcarbazepina en dosis de 600mg, 26.6% recibió topiramato de 200-300mg, otro 26.6% recibió lamotrigina de 100-300mg, 33.3% de los pacientes reciben carbamazepina en un rango de dosis de 400-800mg, 33.3% fue tratado con levetiracetam con dosis entre 1 – 3 gramos, 40% de los pacientes recibieron valproato de magnesio en dosis que iban de 400-1800mg, 46.7% recibió tratamiento con clonazepam en dosis de 2-4 mg.

## **DISCUSION**

En nuestra investigación encontramos que la edad media al inicio de las crisis es de 17 años (rango de 5-47 años), esta edad de inicio es más baja que la previamente reportada por Finsterer et al en el 2013, la mayoría de nuestros pacientes (73.3%) presentan la epilepsia asociada a enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial no sindrómica/oligosintomática algo similar a lo ya previamente reportado, de los casos sindrómicos el fenotipo más común fue el síndrome de MELAS, el 60% de los pacientes

presentaron crisis parciales motoras siendo este el tipo más frecuente, el 60% mostro disfunción en el electroencefalograma de localización fronto-temporal y el 73.3% presento actividad epiléptica localizada principalmente en el lóbulo frontal.

En cuanto al control de las crisis encontramos que el 73.3% de los pacientes persiste con crisis, es decir, tienen una frecuencia de crisis mensual baja, pero de acuerdo a la propuesta de la ILAE del 2010 no cumplen el criterio de libre de crisis por más de 12 meses o tres veces el periodo mínimo intercrisis, atribuimos a lo estricto de la definición como la causa de esta elevada frecuencia de persistencia de crisis.

Los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento en estos pacientes fueron topiramato, lamotrigina, carbamazepina, levetiracetam, valproato de magnesio y clonazepam la mayoría de ellos con buena tolerancia y sin exacerbación de la enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial. La mayoría de los pacientes se encontraba en politerapia.

Es una muestra de pacientes es pequeña, sin embargo, esto parece ser congruente a la frecuencia de estas enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial y más aún la frecuencia de su asociación con epilepsia, por lo tanto no puede considerarse una muestra no representativa.

En este estudio encontramos algunas diferencias en relación a las previamente reportadas, la edad de presentación es más baja, las crisis parciales fueron más frecuentes que las generalizadas y ninguno de los pacientes presento comorbilidades que justificaran las crisis por lo que estas han sido atribuidas únicamente a la enfermedad mitocondrial.

## **CONCLUSION**

Las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial son poco frecuentes y de difícil diagnóstico, la asociación con epilepsia es baja, el tipo más frecuentemente encontrado son las crisis parciales principalmente motoras, más de dos terceras partes de los pacientes presentaran disfunción y/o actividad epiléptica fronto-temporal, las alteraciones de la imagen de resonancia magnética son heterogéneas sin embargo es anormal en casi el 90% de los casos, a pesar el potencial efecto adverso sobre las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial de fármacos antiepilépticos como el valproato de magnesio y carbamazepina una gran proporción de pacientes se encuentran recibiendo estos fármacos con buen efecto sobre el control de las crisis y pocos efectos adversos, esto parece depender del tipo de mutación sobre los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, la severidad de la enfermedad y la carga heteroplasmica de mitocondrias anormales, teniendo en cuenta esto se puede concluir que si bien el uso de estos fármacos no está contraindicado si se deben utilizar con precaución en este grupo de pacientes y se recomienda el uso de fármacos como la lacosamida, lamotrigina, levetiracetam y gabapentina, algunos de estos fármacos como el levetiracetam y la zonisamida han demostrado en estudios de bioenergética mitocondrial y vías de estrés oxidativo realizados en modelos animales evidencia que sugiere efecto neuroprotector más que un efecto directo sobre las crisis epilépticas por lo que deberían de ser los fármacos de primera elección en estos casos.

## **REFERENCIA BIBLIOGRAFICA**

1. Greaves LC, Reeve AK, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA and disease. *J Pathol* 2012; 226: 274–286

2. Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nature reviews genetics*, volume 13, 2012: 878-890.
3. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-68.
4. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 2004 Mar; 11(3):163-86.
5. Rahman, S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012, 54: 397–406
6. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*, 53(Suppl. 4):92–97, 2012.
7. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S, Epilepsy in mitochondrial disorders. *Seizure* 2012; 21: 316–321.
8. El Sabbagh S, Lebre AS, Bahi-Buisson N, Delonlay P, Soufflet C, Boddaert N, Rio M, Rötig A, Dulac O, Munnich A, Desguerre I. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1225-35
9. Kang HC, Lee YM, Kim HD. Mitochondrial disease and epilepsy. *Brain Dev*. 2013 Sep;35(8):757-61.
10. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, Carrara F, Farina L, Granata T, Lamantea E, Savoirdo M, Uziel G, Villani F, Zeviani M, Avanzini G. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001; 56:1340–1346.
11. Khurana DS, Salganicoff L, Melvin JJ, Hobdell EF, Valencia I, Hardison HH, Marks HG, Grover WD, Legido A. Epilepsy and Respiratory Chain Defects in Children with Mitochondrial Encephalopathies *Neuropediatrics*. 2008 Feb; 39(1):8-13.

12. Lee YM, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim EY, Lee SK, Slama A, Kim HD. Mitochondrial respiratory chain defects: Underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):685-90
13. Lee HF, Chi CS, Tsai CR, Chen CH. Epileptic Seizures in Infants and Children With Mitochondrial Diseases. *Pediatr Neurol*. 2011 Sep;45(3):169-74.
14. Caietta E, Cano A, Halbert C, Hugoneng C, Mancini J, Milh M, Lépine A, Villeneuve N, Chaussonot A, Paquis-Flucklinger V, Chabrol B. Épilepsie et cytopathies mitochondriales: étude rétrospective de 53 enfants épileptiques. *Arch Pediatr*. 2012 Aug;19(8):794-802.
15. Finsterer J, Mahjoub SZ. Presentation of adult mitochondrial epilepsy. *Seizure*. 2013 Mar; 22(2):119-23.
16. Kang HC, Kwon JW, Lee YM, Kim HD, Lee HJ, Hahn SH. Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: diagnostic approaches and epileptic phenotypes. *Childs Nerv Syst* (2007) 23:1301–1307
17. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, He L, Whittaker RG, Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM. Prevalence of Mitochondrial DNA Disease in Adults. *Ann Neurol* 2008; 63:35–39.
18. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun; 51(6): 1069-77
19. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59:1406–1411.
20. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial Oxidative Stress in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010 January; 88(1):23-45.