



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**Perfil epiléptico en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial  
diagnosticados por estudio enzimático o estudio molecular**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSUÉ ROGEL CUEVAS**

**TUTOR:**

**DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ**

**TUTOR METODOLÓGICO:**

**M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA**

**CIUDAD DE MÉXICO 2023**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

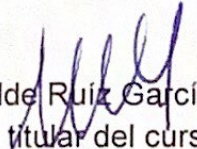
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

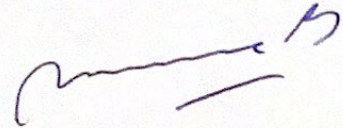
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

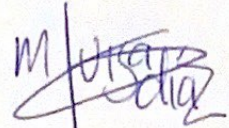
"Perfil epiléptico en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial diagnosticados por estudio enzimático o estudio molecular"

Dr. Luis Xochihua Díaz  
Director de la dirección de enseñanza

Dra. Rosa Valentina Vega Rangel  
Encargada del departamento de pre y posgrado

  
Dra. Matilde Ruiz García  
Profesora titular del curso

  
Dra. Leticia Munive Báez  
Tutor de tesis

  
M.C. Luisa Díaz García  
Tutor metodológico

## ÍNDICE

<i>ANTECEDENTES GENERALES</i> .....	4
<i>ANTECEDENTES ESPECÍFICOS</i> .....	9
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> .....	15
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACION</i> .....	15
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	15
<i>OBJETIVOS</i> .....	15
<i>GENERAL</i> .....	15
<i>ESPECÍFICOS</i> .....	15
<i>HIPÓTESIS</i> .....	16
<i>METODOLOGÍA</i> : .....	16
<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN</i> .....	17
<i>DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES</i> .....	17
<i>ESTRATEGIA DE TRABAJO</i> :.....	21
<i>TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS</i> .....	22
<i>MÉTODOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS</i> .....	22
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i> .....	22
<i>RECURSOS</i> .....	22
<i>CONFLICTOS DE INTERÉS</i> .....	22
<i>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</i> .....	23
<i>RESULTADOS</i> .....	23
<i>DISCUSIÓN</i> .....	33
<i>CONCLUSIONES</i> .....	35
<i>REFERENCIAS</i> .....	35
<i>ANEXOS</i> .....	37

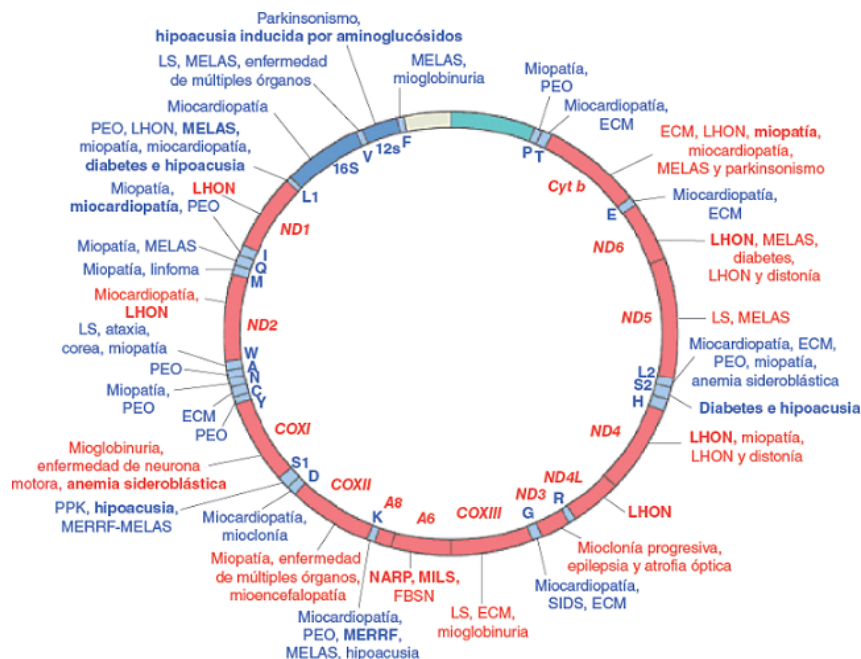
## ANTECEDENTES GENERALES. ANTECEDENTES HISTORICOS

Las citopatías mitocondriales son enfermedades raras de alta complejidad, con gran diversidad en las manifestaciones clínicas, a partir del estudio y conocimiento de los componentes y funciones de estos organélos se han descrito un gran número de síndromes y enfermedades mitocondriales, encontrando relación entre la disfunción de los componentes de la cadena respiratoria con las diferentes alteraciones de laboratorio, manifestaciones neurológicas y hallazgos en la neuroimagen. <sup>1-4</sup>

## ASPECTOS GENETICOS DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Gran parte del ADN mitocondrial (DNAm<sub>t</sub>) se deriva del óvulo, de ahí los términos herencia mitocondrial, herencia materna y herencia citoplásmica. Estos términos intercambiables describen un patrón de herencia no mendeliano que caracteriza a las enfermedades humanas resultantes de mutaciones de mtDNA. <sup>5</sup>

En cada una de las mitocondrias existen de 2 a 10 copias del genoma mitocondrial, ya que cada célula contiene cientos de miles de mitocondrias podemos decir que hay más de 10,000 copias de ADN mitocondrial en cada una de las células. El genoma nuclear y mitocondrial guardan claras diferencias, por lo que podemos decir que el código genético universal no se aplica al ADN mitocondrial, ya que requiere su propia transcripción y traducción para la síntesis de sus propias proteínas en este caso mitocondriales. <sup>6</sup>



Características Del Genoma Mitocondrial.

Swaiman K. (2017). Neurología Pediátrica. Enfermedades Mitocondriales.

El genoma mitocondrial contiene alrededor de 37 genes, de los cuales 13 genes codifican proteínas estructurales en la cadena respiratoria, también contiene 24 genes para la síntesis de proteínas, 2 ARN ribosomales y 22 ARN de transferencia. En el ADNmt, se codifican 13 ARN mensajeros cuyas proteínas se encuentran en la cadena respiratoria. En el genotipo mitocondrial existe el fenómeno de homoplasmia, es decir que todo su genoma es idéntico, y el fenómeno de heteroplasmia, es decir una mezcla entre el genoma mitocondrial extra nuclear y otra porción mitocondrial donde podemos presentar mutaciones. El fenotipo de las enfermedades mitocondriales, está determinado por una proporción de genomas mutados, cuando esta proporción excede el umbral, el comportamiento biológico de la célula cambia, determinando la expresividad de cada una de las manifestaciones de la enfermedad mitocondrial a nivel sistémico, lo cual explica la diversidad en el comportamiento clínico de la epilepsia en estos pacientes.<sup>7-8</sup>

## FUNCION DE LAS MITOCONDRIAS

Una de las funciones primordiales de la mitocondria, es la producción de energía a partir del proceso oxidativo en la cadena respiratoria, generando síntesis suficiente de ATP a través de diversas vías.<sup>9</sup> Cualquier déficit enzimático afectará el metabolismo de la célula, limitando la cantidad de ATP intracelular, alterando el metabolismo de los carbohidratos y de la  $\beta$ -oxidación, con posible incremento de las relaciones lactato/piruvato,  $\beta$ -OH butirato/acetoacetato y elevación del lactato.<sup>10</sup>

## COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA

**Complejo I (NADH-CoQ oxidorreductasa):** Transporta los equivalentes reductores desde el NADH al "pool" de Coenzima Q (CoQ). Está formado por, al menos, 43 polipéptidos, siete de los cuales están codificados por el ADNmt.<sup>9</sup>

**Complejo II (succinato-CoQ oxidorreductasa):** Reoxida el FADH<sub>2</sub> y transporta los electrones al CoQ. Está formado por dos subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH) y otras dos que actúan en su anclaje a la membrana (subunidades C y D), todas ellas codificadas por el ADN nuclear (ADNn).<sup>9</sup>

**Complejo III (ubiquinol-citocromo c oxidorreductasa):** Transporta los electrones desde el CoQ al citocromo c. Contiene 11 subunidades, una de las cuales, el citocromo b, está codificado por el ADNmt.<sup>9</sup>

**Complejo IV (citocromo c oxidasa):** Cataliza la transferencia de electrones desde el citocromo c al O<sub>2</sub> para producir agua. Está formado por 13 subunidades, tres de las cuales están codificadas por el ADNmt.<sup>9</sup>

**Complejo V (ATP sintasa):** Este complejo está formado por al menos 14 subunidades, dos de las cuales son codificadas por el ADNmt. La energía liberada en estos procesos se utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso, a través de los complejos I, III y IV, el gradiente electroquímico generado es utilizado para la síntesis de ATP, por activación de la ATP sintasa, con un adecuado rendimiento de la cadena respiratoria mitocondrial a través del funcionamiento de tres enzimas: dihidro-rotato-CoQ oxidorreductasa

(DHO-CoQO), flavoproteína transportadora de electrones-CoQ oxidorreductasa (ETF-CoQO) y el translocador de nucleótidos de adenina (ANT), encargado de exportar al exterior el ATP sintetizado, a la vez que introduce en la matriz ADP y Pi.<sup>9</sup>

## ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Aunque diversos síndromes clínicos han sido perfectamente definidos, los síntomas y signos pueden modificarse, por lo que el estudio de la enfermedad mitocondrial puede ser complejo. Por lo general son patologías progresivas, a menudo causan discapacidad y muerte prematura, comprometiendo diversos órganos y sistemas que dependen del metabolismo oxidativo como el sistema nervioso central y periférico, retina, músculo esquelético, cardíaco, endócrino; por lo que el diagnóstico se realiza con la integración de indicadores clínicos, bioquímicos (valoración de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria), anatomo-patológicos y los estudios moleculares para tratar de identificar mutaciones en el ADNmt.<sup>11-13</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Se desconoce a nivel mundial la incidencia y prevalencia exactas, existiendo prevalencias de 1 a 7 por cada 100 000 habitantes. El avance de nuevas técnicas diagnósticas y la comprensión de estas patologías han demostrado que muchas mutaciones provienen también del ADN nuclear, cambiando la prevalencia por algunos investigadores de al menos 1 en 8000 en la población general.<sup>14-15</sup> En la actualidad sabemos que las enfermedades mitocondriales son las enfermedades neurogenéticas más prevalentes en pediatría, superando la prevalencia de otras patologías hereditarias como las distrofias musculares.<sup>16</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS Y VARIABILIDAD FENOTÍPICA

El mtDNA se hereda por vía materna con un patrón vertical no mendeliano. La madre transmite su genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero solamente las hijas lo pasarán a todos los miembros de la siguiente generación y así sucesivamente. Esto se debe al elevado número de moléculas de mtDNA que existe en los óvulos (entre 100 000 y 200 000 copias) en comparación con unos pocos cientos que hay en los espermatozoides.<sup>17</sup>

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son muy heterogéneas, pueden presentarse como enfermedades fatales en el recién nacido o en los primeros años de vida, o tener manifestaciones sutiles hasta procesos neurodegenerativos durante la adolescencia y la adultez. Los signos y síntomas son múltiples afectando diversos tejidos y órganos no relacionados, fundamentalmente: corazón, cerebro y músculo esquelético, en particular la musculatura ocular a causa de su alta demanda de energía oxidativa.<sup>18</sup>

Entre los factores que explican la variabilidad en la expresión fenotípica de la herencia mitocondrial, se encuentran la heteroplasmia, la distribución tisular (algunos tejidos tienen una mayor carga de ADNmt mutado en un mismo individuo

enfermo) y el efecto umbral (Los tejidos que tienen un metabolismo muy activo son más susceptibles a sufrir el impedimento del metabolismo oxidativo). Debe sospecharse un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial en cualquier paciente que presente una asociación inexplicable de dos o más síntomas, con un curso clínico rápidamente progresivo y con afectación del sistema nervioso central en los estadios avanzados de la misma.<sup>18</sup>

#### ENFERMEDADES ASOCIADAS A MUTACIONES PUNTUALES EN EL mtDNA

Existe un alto índice de mutaciones puntuales del mtDNA, en su mayoría son mutaciones silenciosas que no causan ningún tipo de defecto o expresión fenotípica. Las mutaciones patológicas se pueden encontrar tanto en los genes de tRNA, de rRNA, como en los codificantes de proteínas y corresponden siempre a herencia materna.<sup>19</sup>

ENFERMEDAD	OMIM	SINTOMAS	MUTACIONES EN mtADN
Síndrome de Kearns Sayre (KSS)	530000	Bloqueo Cardíaco Ataxia Cerebelosa Proteína LCR 1g/L Oftalmoplejía Externa	Reordenamiento (Deleciones y Duplicaciones)
Oftalmoplejía Externa Progresiva Crónica (CPEO)	-----	Oftalmoplejía Externa Ptosis Bilateral	Reordenamiento (Deleciones y Duplicaciones)
Síndrome De Pearson	557000	Anemia Sideroblástica Pancitopenia Déficit pancreático exocrino	Reordenamiento (Deleciones y Duplicaciones)
Neuropatía Ataxia y Retinitis Pigmentosa (NARP)	551500	Ataxia Retinitis Pigmentosa	m.8993T >G m.8993T >C (Gen MT-ATP6)
Encefalopatía Mitocondrial con acidosis láctica y accidentes cerebro vasculares (MELAS)	540000	Migraña Vómitos Epilepsia asociados a episodios similares a apoplejía	m.3243 A >G, m 3251A >G m.3271T >C ( Gen MT-TL1)
Neuropatía óptica de Leber (LHON)	535000	Pérdida visual bilateral y simétrica	
Diabetes e Hipoacusia mitocondrial	520000	Diabetes Hipoacusia	m 3243 A>G ( Gen MT-TL1) M8996 A>G ( Gen MT-TK)
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERFF)	545000	Ataxia Epilepsia	m8344A>G m8536T>C Gen MT-TK
Síndrome de Leigh	257000	Deterioro Psicomotor Afección de Ganglios Basales y estructuras subcorticales	m.8993T >G m.8993T >C ( Gen MT-ATP6)
Síndrome de Encefalopatía Mioneurogastrointestinal (MNGIE).	603041	Dismotilidad gastrointestinal, neuropatía periférica, oftalmoplejía externa	TYMP ( 22q13.32-qter)



		progresiva crónica y leucoencefalopatía.	
Ataxia espinocerebelosa y epilepsia con o sin oftalmoplejía ( SCAE)	607459	Ataxia cerebelosa, neuropatía periférica sensitiva, epilepsia mioclónica, deterioro cognitivo progresivo, ptosis y oftalmología externa	POLG (nADN) 15q26.1
Síndrome de Aplers-Huttenlocher ( SAH)	203700	Depleción del ADN mitocondrial con regresión progresiva del desarrollo, crisis epilépticas intratables y falla hepática.	Mutación gen Gamma polimerasa POLG ( 15q24)

Rasgos Clínicos de las Enfermedades Mitocondriales. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Swaiman's Pediatric Neurology. Elsevier Health Sciences; 2011

## GENETICA MENDELIANA EN ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Existe un doble origen genético nuclear y mitocondrial del sistema de oxidación fosforilación (Oxphos) de las enfermedades mitocondriales, además de mutaciones en genes del mtDNA materno, mutaciones nucleares a nivel postraduccionales, que repercuten en el ensamblaje de los complejos y por mutaciones que afectan el control nuclear del genoma mitocondrial.<sup>20</sup>

La mitocondria además está involucrada en diversas rutas metabólicas en las que no participa el mtDNA, cuya deficiencia puede causar encefalomiopatías mitocondriales.<sup>20</sup>

## DIAGNÓSTICO CLINICO

Tras realizar una historia clínica detallada y una exploración completa, el estudio inicial en todo paciente con sospecha de enfermedad mitocondrial debe incluir determinación de lactato y piruvato en sangre y eventualmente en líquido cefalorraquídeo, cuando el cuadro clínico predominan las manifestaciones de sistema nervioso central, ya que los trastornos mitocondriales se caracterizan por hiperlactatemia y una relación lactato/piruvato aumentada; también realizar determinación de cuerpos cetónicos (hidroxibutirato y acetoacetato), aminoácidos y carnitina en plasma para descartar otras entidades como acidemias orgánicas.

De acuerdo al algoritmo clínico el médico debe valorar si el fenotipo del paciente puede englobarse dentro de alguno de los síndromes mitocondriales clásicos o representa un trastorno no sindrómico, si sigue una herencia mendeliana o materna o si el fenotipo se produjo de manera esporádica. Cuando el fenotipo sugiere un trastorno específico el abordaje genético debe comenzar por el análisis de las mutaciones puntuales relacionadas a través de PCR tiempo real o la secuenciación del gen o genes implicados. Si el fenotipo hace pensar en una enfermedad mitocondrial por reordenamientos del ADNmt, se sugiere realizar *Southern blot* o long-PCR que permite amplificar regiones de ADN o si se requiere amplificar el ADNmt entero, se recomienda el gel de agarosa para descartar deleciones, algunos casos incluso llegan a requerir la evaluación molecular en músculo como en CPEO Y KSS.<sup>21</sup>

En aquellos pacientes en los que los síntomas no integren un síndrome clínico conocido, será necesario valorar estudios inmunohistoquímicos, morfológicos por microscopía electrónica además de la determinación de la actividad de los complejos de la cadena respiratoria. El análisis enzimático ha demostrado alta sensibilidad en la detección de enfermedades mitocondriales, sin embargo no tiene la especificidad que ofrece el diagnóstico genético, el cual es poco accesible para la mayoría de los pacientes, realizándose en menos del 10%.<sup>22</sup>

## ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

### EPILEPSIA Y CITOPATÍAS MITOCONDRIALES

En la actualidad, hay pocos estudios que hablen de la frecuencia de epilepsia en estos desordenes; sin embargo, se conoce que la presentación de epilepsia es más frecuente en ciertas citopatías mitocondriales, llegando a presentarse en aproximadamente ~35-60% de los pacientes con diagnóstico confirmado por estudio molecular y hasta en un tercio de los pacientes con epilepsia refractaria en los que se ha evidenciado algún grado de disfunción mitocondrial por estudios bioquímicos.<sup>23</sup>

La epilepsia puede presentarse como una característica fenotípica sindromática o no sindromática. Entre los síndromes que se presentan con crisis epilépticas se encuentran: síndrome de Alpers-Hutterlocher, el espectro de las ataxias con neuropatía como el síndrome de ataxia recesiva mitocondrial (MIRAS) y el síndrome de ataxia sensoria con neuropatía, disartria y oftalmoparesia (SANDO), encefalomiopatía con acidosis láctica y episodios similares a apoplejías (MELAS), síndrome de epilepsia mioclónica con miopatía y ataxia sensorial (MEMSA), epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF). Por otra parte, existen otras citopatías mitocondriales que rara vez se presentan con crisis epilépticas como síndrome de Kearns-Sayre, neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), síndrome de ataxia y retinitis pigmentaria (NARP).<sup>24</sup>

<b>Enfermedad</b>	<b>Genes</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)	Las variantes patogénicas más comunes en el ANDmt, <i>MTTL1</i> (80%): m.8344A>G; <i>MTTK</i> (10%): m.8356T>C, m.8363G>A, m.8361G>A	Inicia generalmente en la adultez, en niños alrededor del 30%. Hay un fenotipo de epilepsia mioclónica progresiva, aunque pueden existir las crisis generalizadas o atónicas. Las crisis se reportan en un 33% a 100% de los pacientes y pueden coexistir con ataxia

		cerebelosa, arritmias cardiacas, miopatía, diabetes mellitus, hipoacusia y demencia.
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares isquemia cerebral (MELAS)	Las variantes patogénicas mas comunes en el ANDmt, gen <i>MTTL1</i> : m.3243A >G m.3271T>C; gen <i>MTND5</i> : m.13513G>A	Las crisis focales y generalizadas son posibles, precedidas de cefalea migrañosa. Las más típicas son en el curso de los eventos similares a isquemia cerebral. El estado epilnéptico con ecefalopatía secundaria es común.
Síndrome de Alpers-Huttenlocher	<i>POLG</i> (ADNn)	Neurodegeneración progresiva, crisis refractarias de predominio focal: pueden presentarse tonico-clónicas o mioclónicas y el 68% desarrollan estado epilnéptico o epilepsia parcial continua en un 58%, desordenes del movimiento, falla hepática, neuropatía
Deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa	<i>PDHA, PDHB, LIAS, LIPT1, DLD, PDH</i> , (ADNn)	La epilepsia inicia generalmente en la infancia con espasmos infantiles, crisis clónicas o epilepsia focal refractaria. Hay retraso del neurodesarrollo, ataxia, hipotonia, movimientos oculares anormales, neuropatía axonal y distonía.
Síndrome de Leigh	Más de 90 genes de ADNmt y ADNn	Las características típicas incluyen: retraso del neurodesarrollo o regresión,

		cambios en la neuroimagen en los núcleos de la base o tallo cerebral de manera bilateral, metabolismo energético mitocondrial alterado, crisis epilépticas refractarias tanto focales como generalizadas.
--	--	---

Las enfermedades mitocondriales más frecuentes con presencia de epilepsia (Modificado de Children 2021, 8(7), 532; <https://doi.org/10.3390/children8070532>)

### FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA EN CITOPATÍAS MITOCONDRIALES

Las crisis epilépticas son generadas por descargas neuronales excesivas súbitas, resultado de la despolarización descontrolada de la membrana en las neuronas; la cual se difunde a otras regiones por el fallo en el mecanismo de regulación por una alteración entre los neurotransmisores inhibitorios (ácido y amino butírico, GABA) y los excitatorios (glutamato y ácido aspártico). Debido a esto, se necesita de una gran demanda de energía para mantener el potencial de membrana de las neuronas, principalmente por el papel del ATP en los canales de sodio-potasio y calcio.<sup>25</sup>

Aunque la fisiopatología de la epilepsia en las citopatías mitocondriales no se conoce totalmente, el déficit energético resultante de la alteración en la oxidación fosforilativa reduce el potencial inhibitorio de las neuronas GABA lo que conlleva a una hiperexcitabilidad de membrana que se traduce en crisis epilépticas. Adicionalmente, el déficit energético produce disminución en el efecto de las neuronas inhibitorias intermedias en el hipocampo (lo que facilita la dispersión a otras redes neuronales), aumenta la liberación de glutamato desde los astrocitos al espacio sináptico e inhibe el transportador de glutamato-aspartato.<sup>25</sup>

La alteración del complejo I de la cadena respiratoria fue reportada en la región CA3 del hipocampo en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal con foco epileptogénico en la región hipocampal y para hipocampal (Kunz et al. 2000). Por lo tanto, se cree que la disfunción mitocondrial es específica para este foco epileptogénico y puede contribuir al mecanismo de la vulnerabilidad selectiva neuronal para la epilepsia del lóbulo temporal por los mecanismos ya explicados, dentro de los que destacan la producción de radicales libres que producen la apoptosis celular de la región CA3 del hipocampo.<sup>26</sup>

Otra de las teorías que explica el origen de las crisis es la gran cantidad de radicales libres resultantes de la alteración mitocondrial, alteración de la homeostasis del calcio y función anormal de canales iónicos, aunque también hay que tener en cuenta las posibles alteraciones estructurales que llegan a presentar estos pacientes como foco epileptogénico y el ciclo vicioso que generan las mismas crisis,

ya que hay una demanda aumentada de energía al presentarse, sobre todo en aquellas que se presentan frecuentemente y son de larga duración .<sup>24,25</sup>

Adicionalmente, existen cambios en el ADN mitocondrial (especialmente en las variantes m.3243A>G y m.8344A>G) y el ADN nuclear (ej. Mutaciones en el gen POLG) que predisponen al desarrollo de epilepsia. Sin embargo, el fenotipo de manifestaciones exacto es difícil de predecir. El grado de heteroplasmia explica solo en algunos casos la severidad de las enfermedades mitocondriales. La acumulación de mutaciones genéticas como la m.3243A>G, se manifiesta como resultados en el envejecimiento celular y otras ocasiones por mutaciones del ADN mitocondrial, dando como origen diferentes fenotipos. Por otra parte, la epilepsia es más común en alteraciones de los complejos I y IV de la cadena respiratoria y en el II y III. Así mismo, se ha visto que mutaciones en genes específicos (ej. SURF1, OPA1, PEO1, m.14709) no evolucionan al fenotipo de crisis epilépticas, pero la fisiopatología de esto aún se desconoce.<sup>25</sup>

#### CLÍNICA DE LA EPILEPSIA EN ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

El inicio de la epilepsia puede ocurrir a cualquier edad, siendo el síntoma inicial en cerca del 20% de las enfermedades mitocondriales, generalmente presentan manifestaciones prenatales como cardiomiopatía hipertrófica o desordenes en el desarrollo intrauterino, así como retraso del neurodesarrollo a medida de que crecen. Los pacientes con epilepsia y enfermedad mitocondrial usualmente presentan crisis mioclónicas y varios tipos de crisis de inicio focal; sin embargo, pueden tener otras semiologías: tónico-clónicas, tónicas, espasmos infantiles y ocasionalmente crisis de ausencia típicas. Alrededor del 20-60% de los pacientes con enfermedad mitocondrial con epilepsia presentarán varios tipos de crisis en su vida y en ciertos casos pueden catalogarse como síndromes específicos (síndrome de Ohtahara, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Landau-Kleffner).<sup>25</sup>

En más del 90% de los pacientes, las crisis epilépticas frecuentemente son recurrentes y en cerca del 27% son consideradas muy frecuentes (diariamente o semanalmente). Aparte de la frecuencia de las crisis, los pacientes con enfermedad mitocondrial pueden presentar estado epiléptico, incluyendo estado epiléptico no convulsivo y epilepsia parcial continua, los cuales representan un reto diagnóstico y de tratamiento, resultado en un pobre pronóstico funcional y para la vida. El estado epiléptico y la epilepsia parcial continua son más frecuentes en aquellos pacientes con alteraciones del ADN mitocondrial (especialmente MELAS y MERRF) y en síndrome de depleción mitocondrial (variantes patogénicas de POLG) o suelen coexistir con episodios parecidos a eventos isquémicos cerebrales.<sup>25</sup>

#### DIAGNÓSTICO DE LA EPILEPSIA EN ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Cerca del 10% de los pacientes con enfermedad mitocondrial presentarán un estudio de electroencefalograma (EEG) normal a pesar de presentar crisis epilépticas. No existe un trazo de EEG típico que nos oriente a una enfermedad mitocondrial, pero más del 60% de los pacientes presentaran alteraciones en la actividad de base; principalmente enlentecimiento con una proporción larga de ondas delta. Las alteraciones en el EEG que se han visto en los pacientes abarcan

cambios focales (23-71%), cambios multifocales (35-56%), algunas veces paroxismos generalizados (13-25%) o hipsarrimita. Frecuentemente la actividad epileptiforme se propaga del lóbulo occipital y de los cuadrantes posteriores de los lóbulos parietal y temporal. La crisis mioclónicas pueden presentarse con puntas y polipuntas, pudiendo ser activadas por la fotoestimulación y con la apertura ocular; sin embargo, es posible que las mioclonías; especialmente en MERRF, no siempre tienen un componente cortical y pueden resultar de disfunción medular o cerebelosa. <sup>25</sup>

Los cambios observables en la resonancia magnética cerebral son característicos en este grupo de pacientes, pero muchas veces poco reconocidos. Típicamente existe anomalía en la señal simétrica de los núcleos de la base, tallo cerebral, tálamo y/o hiperintensidades cerebelosas en las secuencias T2 y FLAIR. Pueden encontrarse alteraciones estructurales debido al déficit energético durante la formación del encéfalo como agenesia del cuerpo caloso, atrofia cerebral o ventriculomegalia y en el análisis de espectroscopía se observa incremento del pico de lactato. Todas estas anomalías suelen ser más comunes en pacientes con enfermedad mitocondrial y epilepsia que en aquellos con enfermedad mitocondrial sin epilepsia (88% vs 54%), así como en aquellos pacientes con enfermedad mitocondrial relacionada a episodios similares a eventos isquémicos como en MELAS. <sup>25,27</sup>

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la epilepsia en enfermedad mitocondrial representa un reto, no existe un esquema indicado y los principios del tratamiento de la epilepsia en general son aplicados a estos pacientes. Los tratamientos de primera línea incluyen el levetiracetam combinado con benzodiacepinas como clonazepam o clobazam o con topiramato (vigilando el posible efecto de acidosis metabólica). La lamotrigina pueden promover las crisis mioclónicas y no siempre es efectiva como tratamiento en las enfermedades mitocondriales. En la mayoría de los pacientes, las crisis son fármaco resistentes y necesitarán de politerapia, aunque del 5-30% logran controlarse con un solo fármaco anticrisis y en alrededor del 8% es posible discontinuar el tratamiento. <sup>25</sup>

El ácido valpróico es un fármaco anticrisis que debe ser manejado con precaución, el cual toma especial relevancia en pacientes con mutaciones asociadas al gen POLG, en quienes puede inducir falla hepática fulminante y déficit de carnitina secundario en pacientes con alteración del complejo I y IV de la cadena respiratoria generalmente. La recomendación actual es usarlo en pacientes sin mutaciones POLG y sin enfermedad hepática en el manejo de epilepsias refractarias. Por otra parte, la vigabatrina está contraindicada en pacientes con síndrome de depleción mitocondrial ya que inhibe la conversión de ADP a ATP, lo que incrementa la depleción del ADN mitocondrial. <sup>25</sup>

En pacientes con mutación de m.3243A>G la administración de L-arginina disminuye la frecuencia de episodios similares a eventos vasculares cerebrales, con lo cual se reduce el riesgo de crisis epilépticas y estado epiléptico. Las dosis altas de coenzima Q10 en aquellos con déficit primario de coenzima Q10 puede reducir

también la frecuencia de presentación de crisis epilépticas.<sup>3</sup> Otros antioxidantes que han tenido un rol en el tratamiento farmacológico son la vitamina E y C, complejo B y L-carnitina, la sustentación es la producción aumentada de especies reactivas de oxígeno por disfunción mitocondrial, especialmente en alteración del complejo II y III lo que genera un ciclo vicioso de daño mitocondrial, incluyendo la peroxidación de ADN mitocondrial y alteraciones el lípidos y proteínas. La evidencia actual favorece al uso de estos antioxidantes ante la ausencia de terapias modificadoras de la enfermedad más específicas; sin embargo, en los estudios no han demostrado beneficios concluyentes y algunos siguen en fases de investigación finales como el estudio KHENERGY.<sup>28</sup>

El tratamiento del estado epiléptico es el mismo para los pacientes con enfermedad mitocondrial, deben ser manejados de manera agresiva. Se sugiere iniciar con benzodiazepinas seguido de levetiracetam, fosfenitoína o lacosamida. El uso de anestésicos como propofol debe ser monitorizado más cuidadosamente, ya que hay mayor riesgo de síndrome de infusión que en el resto de la población, aunque en la literatura actual incluso estos actos heroicos fallan en el control de epilepsias relacionadas con alteraciones del gen POLG.<sup>29</sup>

#### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Una alternativa para la epilepsia además de los fármacos es la dieta cetogénica, especialmente en aquellos con alteración del complejo I de la cadena respiratoria ha mostrado alta eficacia. Se basa en la suplementación de porciones pequeñas de carbohidratos para beneficiar la producción de ácidos grasos. Esto produce la formación de cuerpos cetónicos, que representan una alternativa de sustrato energético para las células. El mecanismo antiepiléptico resulta de la reducción de glutamato en la membrana sináptica lo cual reduce la excitación neuronal y adicionalmente el ácido decanoico presente en la dieta cetogénica es un inhibidor fuerte del receptor AMPA que se traduce directamente en la reducción de la excitación neuronal, además de estimular la biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético por mecanismos poco entendidos lo cual incrementa la síntesis de ATP y reduce el número de fibras COX negativas.<sup>25</sup>

Se han realizado múltiples estudios en los que se evidenció la remisión de crisis en cerca del 50% de los pacientes con enfermedad mitocondrial y otro 50% experimentó reducción de la frecuencia de crisis. Por otro lado los pacientes tuvieron mejoría en sus habilidades cognitivas y se promovió la fuerza muscular y reducción de la heteroplasmia celular. Otras opciones para el tratamiento de la epilepsia refractaria son la estimulación vagal, estimulación cerebral profunda y el tratamiento quirúrgico paliativo, aunque típicamente esta contraindicado ya que los pacientes usuamente presentan múltiples regiones epileptiformes con el potencial de otras regiones para transformación a focos epileptogénicos con forme la enfermedad avanza, la excepción es en aquellos donde hay displasias corticales focales identificadas.<sup>25,30</sup>

## **PRONÓSTICO**

La muerte por epilepsia en enfermedades mitocondriales se ha asociado a muerte súbita inesperada por epilepsia (SUDEP), estado epiléptico intratable y complicaciones secundarias a las crisis epilépticas como sangrado intracraneal y trauma craneoencefálico. <sup>24</sup>El pronóstico después del ingreso a unidad de cuidados intensivos por estado epiléptico en el contexto de enfermedades mitocondriales no ha sido bien reportado, pero la mayoría son difíciles de tratar y resultan en la muerte de los pacientes. <sup>31</sup> Por otra parte hay cambios neurodegenerativos debido a las crisis frecuentes y/o estado epiléptico ocasionan daño neuronal, gliosis de astrocitos, daño a la mielina, entre otros lo que resulta en atrofia cerebral, como se observa en la neuroimagen de los pacientes con enfermedad mitocondrial. <sup>25</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con citopatía mitocondrial primaria o secundaria se encuentran dentro de las enfermedades raras, siendo sub diagnosticadas dado la complejidad de las manifestaciones clínicas sistémicas, entre ellas las neurológicas, donde la epilepsia constituye un reto diagnóstico y terapéutico ya que puede expresarse como crisis de inicio focal aisladas, epilepsia refractaria o incluso debutar con estado epiléptico. A nivel internacional y nacional, no se cuenta con el análisis de la presentación clínica de la epilepsia en este grupo de pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe algún perfil clínico característico de pacientes con citopatía mitocondrial?

## **JUSTIFICACIÓN**

El Instituto Nacional de Pediatría ha sido durante muchos años un centro nacional de referencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con citopatía mitocondrial, siendo necesario el definir las características clínicas de presentación y evolutivas del perfil epiléptico, para optimizar su diagnóstico, tratamiento y establecer lineamientos de seguimiento.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar las características clínicas, electroencefalográficas y demográficas de la epilepsia en pacientes con citopatía mitocondrial en relación al defecto de la cadena respiratoria o alteración molecular presentes.

### **ESPECÍFICOS**

- Conocer la frecuencia de epilepsia en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial.
- Identificar el tipo de crisis epiléptica más frecuente en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial.
- Describir los fármacos antiepilépticos más utilizados en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial.



- Conocer si la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial disminuye con el tratamiento.
- Analizar en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial la asociación del tipo de epilepsia con el defecto enzimático o molecular identificado.
- Analizar en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial la asociación del perfil electroencefalográfico con el defecto enzimático o molecular identificado.
- Analizar en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial la asociación de la respuesta al tratamiento antiepiléptico con el defecto enzimático o molecular identificado.

## **HIPÓTESIS**

- Los pacientes con citopatía mitocondrial van a expresar diferentes perfiles clínicos epilépticos en relación al defecto de la cadena respiratoria o alteración molecular presentes.

## **METODOLOGÍA:**

**Tipo de estudio:** analítico

### **Diseño del estudio:**

- Por el objetivo: Comparativo
- Por la asignación de la maniobra: Observacional
- Por la temporalidad: Longitudinal
- Por la recolección de datos: Retrolectivo
- Por los componentes del grupo: Homodémico

### **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico confirmado de citopatía mitocondrial en el Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo comprendido de enero del 2011 a enero del 2022.

### **Tamaño de muestra**

Las citopatías mitocondriales son consideradas enfermedades raras, existen diferencias en la prevalencia reportadas en la literatura y a nivel internacional, sin tener tampoco estadísticas nacionales, el presente estudio incluirá a conveniencia todos los pacientes diagnosticados con citopatía mitocondrial entre el periodo 2011-2022.

### **Unidad de análisis**

Pacientes con de citopatía mitocondrial con diagnóstico y seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de citopatía mitocondrial confirmado con prueba enzimática o molecular.
2. Rango de edad: pacientes menores de 18 años
3. Sexo: se incluyeron ambos sexos
4. Pacientes con expediente clínico completo (reporte de estudio enzimático o molecular y por lo menos un estudio de electroencefalografía)
5. Pacientes con citopatía mitocondrial con crisis epilépticas en protocolo de estudio.

## DE EXCLUSIÓN:

1. Epilepsia secundaria a daño estructural previo o proceso infeccioso agregado
2. Pacientes con mal apego al tratamiento farmacológico de antiepilépticos

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías
<i>Variables demográficas</i>					
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Genitales al momento del diagnóstico de citopatía mitocondrial.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad del diagnóstico de citopatía mitocondrial	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento hasta el diagnóstico de citopatía mitocondrial.	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento al diagnóstico de citopatía mitocondrial.	Cuantitativa	Discreta	Número meses cumplidos
<i>Variables de estudio</i>					
Retraso del neurodesarrollo	Retraso significativo en dos o más dominios del neurodesarrollo, incluyendo: motor fino/grueso, habla/lenguaje, cognitivo, social/personal y actividades de la vida diaria.	Alteraciones en dos o más de los siguientes dominios: motor fino, motor grueso, lenguaje, cognición o social al momento del diagnóstico de citopatía mitocondrial.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No
Regresión del desarrollo	Pérdida progresiva de los hitos del desarrollo adquiridos en una persona con un	Presencia de uno o más criterios definitorios para regresión del desarrollo.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No

	neurodesarrollo normal previo.				
Discapacidad intelectual	Trastorno que comienza durante el periodo de desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual, así como del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico.	Sin discapacidad CI >70 Leve CI de 50-69 Moderada CI de 36-49 Severa CI de 20-35 Profunda CI de <20	Cualitativa	Ordinal	Sin discapacidad Leve Moderada Severa Profunda No especificado
Epilepsia	Dos o más crisis no provocadas o reflejas que ocurren con más de 24 horas de diferencia, o una crisis no provocada o refleja y una probabilidad de crisis futuras de al menos un 60% o el diagnóstico de un síndrome epiléptico.	Presencia de uno de los criterios definitorios de epilepsia.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No
Edad de inicio de epilepsia	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento al diagnóstico de epilepsia.	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento al diagnóstico de epilepsia.	Cuantitativa	Discreta	Número de meses cumplidos
Tipo de epilepsia	Dependiendo de los síntomas de inicio del paciente: crisis de inicio focal, crisis de inicio generalizado y crisis de inicio desconocido.	Las crisis de inicio focal se originan dentro de redes limitadas a un hemisferio. Las crisis generalizadas son aquellas que se originan en un punto con una amplia y rápida participación de redes distribuidas bi-lateralmente. Las crisis de inicio desconocido son en las que no se puede decidir si son de inicio focal o generalizado con un nivel de confianza del 80%	Cualitativa	Nominal	Sin epilepsia Focal Generalizada Desconocido Focal con evolución a bilateral
EEG	La electroencefalografía es una técnica de exploración funcional del sistema nervioso central mediante la cual se obtiene el registro de la actividad eléctrica cerebral en tiempo real.	Normal: EEG sin alteraciones para la edad del paciente Lento: EEG con actividad de base lenta para la edad del paciente Paroxismo focal: EEG con grafoelementos epileptiformes limitados a un hemisferio o ambos	Cualitativa	Nominal	Normal Lento Paroxismo focal Paroxismo generalizado Paroxismos focales y generalizados Síndrome epiléptico

		hemisferios de manera multifocal Paroxísimo generalizado: EEG con grafoelementos epileptiformes generalizados a ambos hemisferios			No tiene estudio de EEG
Estado epiléptico	Crisis epiléptica generalizada que presente una duración igual o mayor a cinco minutos, o dos o más crisis sin recuperación del estado de alerta en un periodo de 30 minutos. En caso de crisis epiléptica focal: crisis epiléptica con duración de 10 minutos o bien dos o más crisis sin recuperación del estado de alerta en un periodo de 60 minutos	Antecedente de crisis epilépticas focales o generalizadas que cumplan la definición para estado epiléptico.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No
Número de estados epilépticos	Número de crisis epilépticas que ha presentado el sujeto que cumplan con los criterios para estado epiléptico focal o generalizado	Número de crisis epilépticas que ha presentado el sujeto que cumplan con los criterios para estado epiléptico focal o generalizado	Cuantitativa	Discreta	Número de estados epilépticos en números arábigos
Edad de inicio de antiepiléptico	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento al inicio de tratamiento con antiepilépticos.	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento al inicio de tratamiento con antiepilépticos.	Cuantitativa	Discreta	Número de meses cumplidos
Fármacos Antiepilépticos actuales	Sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas.	Sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas.	Cualitativa	Nominal	Levetiracetam Ácido valproico Valproato de magnesio Valproato semisódico Fenitoína Topiramato Carbamazepina Oxcarbazepina Lamotrigina Lacosamida Clobazam Clonazepam Vigabatrina Fenobarbital
Número máximo de fármacos antiepilépticos	Número máximo de fármacos antiepilepticos usados como tratamiento durante el	Número máximo de fármacos antiepilepticos usados como tratamiento durante el	Cuantitativa	Discreta	Número de fármacos antiepilépticos en

	padecimiento del sujeto	padecimiento del sujeto			números arábigos
Efectos adversos	Reacción nociva o indeseable, que se presenta con las dosis que normalmente se utilizan para el tratamiento en cuestión de la enfermedad que se quiera tratar, para prevenir o para incluso, diagnosticar.	Antecedente de efectos adversos relacionados al uso de antiepilépticos en pacientes con citopatía mitocondrial.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No
Edad de inicio de cofactores	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento al inicio de fármacos cofactores	Tiempo transcurrido de un individuo a partir del nacimiento al inicio de fármacos cofactores	Cuantitativa	Discreta	Número de meses cumplidos
Tiempo de uso de cofactores	Tiempo transcurrido del inicio de fármacos cofactores hasta su retiro del tratamiento o hasta la última valoración	Tiempo transcurrido del inicio de fármacos cofactores hasta su retiro del tratamiento o hasta la última valoración	Cuantitativa	Discreta	Número de meses cumplidos
Defecto de la cadena respiratoria mitocondrial	Defecto primario o secundario que impide el adecuado acoplamiento de la cadena respiratoria mitocondrial con la fosforilación oxidativa en las mitocondrias para la producción de energía.	<p>Complejo I (NADH-CoQ oxidoreductasa): Transporta los equivalentes reductores desde el NADH al "pool" de Coenzima Q (CoQ).</p> <p>Complejo II (succinato-CoQ oxidoreductasa): Reoxida el FADH<sub>2</sub> y transporta los electrones al CoQ.</p> <p>Complejo III (ubiquinol-citocromo c oxidoreductasa): Transporta los electrones desde el CoQ al citocromo c.</p> <p>Complejo IV (citocromo c oxidasa): Cataliza la transferencia de electrones desde el citocromo c al O<sub>2</sub> para producir agua.</p> <p>Complejo V (ATP sintasa): La energía liberada en estos procesos se utiliza para bombear protones desde la</p>	Cualitativa	Nominal	<p>Ninguno</p> <p>Complejo I</p> <p>Complejo II</p> <p>Complejo III</p> <p>Complejo IV</p> <p>Complejo V</p> <p>Complejos II y IV</p> <p>Complejos I y IV</p> <p>Complejo I y ubiquinona</p> <p>Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa</p> <p>Complejo II, relación I+III, complejo IV</p> <p>Relación II+III/I+III</p> <p>Déficit de ubiquinona</p> <p>Elevación de citrato sintasa</p> <p>Complejo IV y ubiquinona</p> <p>Elevación de complejo IV y citrato sintasa</p> <p>Complejo I, relación II+III/I+III</p>

		matriz mitocondrial al espacio intermembranoso, a través de los complejos I, III y IV, el gradiente electroquímico generado es utilizado para la síntesis de ATP.			
Defecto molecular	Defecto genético molecular del ADN nuclear o mitocondrial causante de la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, identificado por estudio genético	Defecto genético molecular del ADN nuclear o mitocondrial causante de la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, identificado por estudio genético	Cualitativa	Nominal	Ninguno Mutación A3243G gen MTTL1 Mutación c.371T>C (p.Ile124Thr) y c.532G>C (p.Ala178Pro) gen NDUFAF6 Mutación m.8993T>G gen MTATP6
Biopsia muscular	Técnica quirúrgica para la obtención de tejido muscular	Antecedente de realización de biopsia muscular en el abordaje médico del paciente.	Cualitativa	Dicotómica	Si/ No
Control de epilepsia	Reducción de la frecuencia de crisis epilépticas tras el inicio del tratamiento con fármacos antiepilépticos.	Reducción de la frecuencia de crisis epilépticas tras el inicio del tratamiento con fármacos antiepilépticos desde el diagnóstico de epilepsia hasta la última cita con neurología.	Cuantitativa	Continua	Sin epilepsia 76-100% 51-75% 25-50% <25% Se desconoce
Tiempo de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el ingreso al servicio de neurología hasta la última valoración	Tiempo transcurrido desde el ingreso al servicio de neurología hasta la última valoración	Cuantitativa	Discreta	Número de meses cumplidos

## ESTRATEGIA DE TRABAJO:

- 1.- Registro de protocolo ante la coordinación de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
- 2.-Se identificarán los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección para realizar:
  - 2.1 Captura de datos de las variables bajo estudio en una página de Excel.
  - 2.2 Análisis de información mediante el paquete estadístico SPSS.
  - 2.3 Presentación de los resultados en cuadros y gráficas
  - 2.4 Elaboración de tesis

### **Ubicación espacio temporal del estudio**

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría ubicado en Insurgentes Sur 3700 Letra C, Insurgentes Cuicuilco, 04530 Ciudad de México. Durante el periodo de julio del 2021 a julio del 2022, y con información de expedientes clínicos del periodo de enero del 2011 a enero del 2022.

### **TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS**

No se aplicará ninguna técnica experimental, ya que se trata de un estudio observacional.

### **MÉTODOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS**

Se utilizará estadística descriptiva con proporciones para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas; medias y medianas con sus respectivas medidas de dispersión. Utilizaremos prueba de Chi cuadrada para la asociación entre variables cualitativas.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos recabados de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de citopatía mitocondrial del Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo de enero del 2011 a enero del 2022 y se garantizará autenticidad de la información recabada. Así mismo, la investigación no tiene ningún riesgo ni consecuencias para el sujeto y/o para su familia. Se trata de un procedimiento totalmente carente de peligro y además los investigadores se hacen responsables de cumplir con los códigos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y las enmiendas de Tokio 1975 a Seúl Corea en 2008, así como el título quinto, artículos 100 y 103, y título segundo artículos 13, 14, 17 y 20 establecidos en la Ley General de Salud en México.

### **RECURSOS**

#### **Humanos**

Residente de neurología pediátrica: Dr. Josué Rogel Cuevas

Asesor metodológico: C.M. Luisa Díaz García

Asesor experto: Dra. Leticia Munive Báez

#### **Materiales**

Empleo de computadoras para recolección y consulta de expedientes, papelería e impresora.

#### **Financieros**

Se contó con los recursos financieros propios de los investigadores que intervienen en el estudio, los cuales fueron requeridos para adquirir papelería.

### **CONFLICTOS DE INTERÉS**

No hay conflicto de interés

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades	Sep 2021	Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021	Ene 2022	Feb 2022	Mar 2022	Abr 2022	May 2022	Jun 2021	Jul 2022	Ago 2022	Sep 2022
Revisión bibliográfica	X	X	X	X									
Elaboración de protocolo			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Recopilación de datos											X	X	
Codificación												X	X
Procesamiento de la información												X	X
Análisis													X
Conclusiones													X

## RESULTADOS

Acorde a los criterios preestablecidos, se incluyó la información de 35 pacientes con diagnóstico de citopatía mitocondrial, de los cuales 34 pacientes se les realizó biopsia muscular con medición de los complejos de cadena respiratoria, confirmando el diagnóstico de citopatía mitocondrial en 33 de 34 pacientes. Solo en 3 pacientes fue factible la realización de estudio molecular: el paciente con resultados negativos de disfunción de cadena respiratoria por biopsia muscular se identificó con mutación A3243G gen *MTTL1* que se asocia a disfunción del complejo IV de la cadena respiratoria; el segundo paciente con resultado positivo en biopsia muscular (aumento de función del complejo IV y citrato sintasa) se identificó mutación m.8993T>G gen *MTATP6* y el tercer paciente con estudio molecular confirmatorio para mutación c.371T>C (p.Ile124Thr) y c.532G>C (p.Ala178Pro) del gen *NDUFAF6* que está asociado a disfunción del complejo I, no se consideró la realización de biopsia muscular. Ver tabla 1.

Tabla 1 Estudios de confirmación diagnóstica de los pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría del 2011-2022

n=35	Cadena respiratoria en músculo		Estudio molecular	
	Si	No	Si	No
Pacientes	34	1	3	32
Positivos	33	-	3	-
Negativos	1	-	-	-



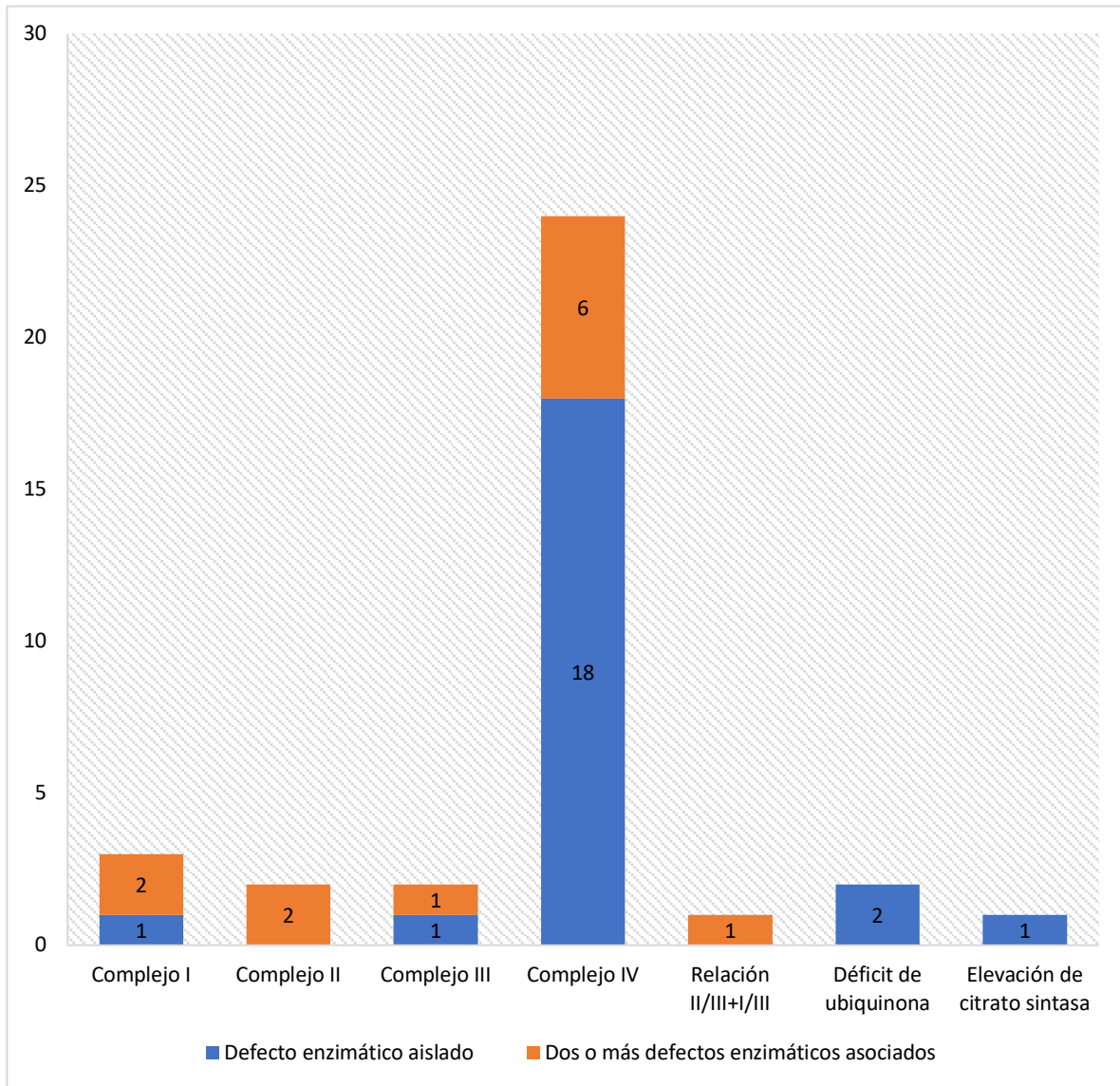
Se identificaron diversos perfiles de defectos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial, predominando las alteraciones del complejo IV en forma aislada o asociada a la disfunción de otros complejos. Ver tabla 2.

Tabla 2. Frecuencias de defecto enzimáticos de la cadena respiratoria evaluados a través de biopsia muscular y/o estudio molecular en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

n=35	Defecto molecular	Defecto enzimático de la cadena respiratoria por biopsia o molecular
1	Mutación A3243G gen <i>MTTL1</i>	Complejo IV
1	Mutación c.371T>C (p.Ile124Thr) y c.532G>C (p.Ala178Pro) gen <i>NDUFAF6</i>	Complejo I
1	Mutación m.8993T>G gen <i>MTATP6</i>	Elevación de complejo IV y citrato sintasa
1	-	Complejo III
17	-	Complejo IV
1	-	Complejo II y IV
3	-	Complejo III y IV
2	-	Complejo I y ubiquinona
1	-	Relación II+III/I+III Complejo IV Déficit de Ubiquinona Elevación citrato sintasa
1	-	Complejo II, relación I+III, complejo IV
1	-	Relación II+III/I+III
2	-	Déficit de ubiquinona
1	-	Elevación de citrato sintasa
1	-	Complejo IV y ubiquinona
1	-	Complejo I, relación II+III/I+III

Analizando la distribución de los defectos enzimáticos, observamos que 23 pacientes presentaron alteración aislada en al menos uno de los complejos de la cadena respiratoria, siendo más frecuente el defecto del complejo IV (18/23), siendo aislado los reportes asociados a los otros complejos: defecto del complejo I (1/23), defecto del complejo III (1/23), déficit de ubiquinona (2/23) y elevación de citrato sintasa (1/23); comparando la distribución de los defectos de la cadena respiratoria en el grupo de pacientes con dos o más alteraciones, identificamos nuevamente el predominio de la disfunción del complejo IV (6/10), seguido por el defecto del complejo I (2/10), complejo II (2/10), complejo III (1/10) y alteración en la relación II/III+I/III (1/10), siendo sub evaluado la disfunción del complejo V ya que este no es factible realizar su medición a través de biopsia muscular. Ver gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución de los defectos de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con diagnóstico de citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022



En relación a las características demográficas el paciente más pequeño se diagnosticó a los 2 meses de edad, observando un rango de edad de 2-162 meses y una mediana de 56.4 meses (*gráfico 2*), rangos intercuartiles 14-84 meses (*gráfico 3*), 16 pacientes del género masculino (45.7%) y 19 del género femenino (54.3%), con una proporción hombre:mujer de 0.84:1 (*gráfico 4*), con un tiempo de seguimiento por el servicio de Neurología de 2-175 meses, mediana de 49.4; (RIC=16-64 meses).

Gráfico 2. Distribución por edad al diagnóstico y género de pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022.

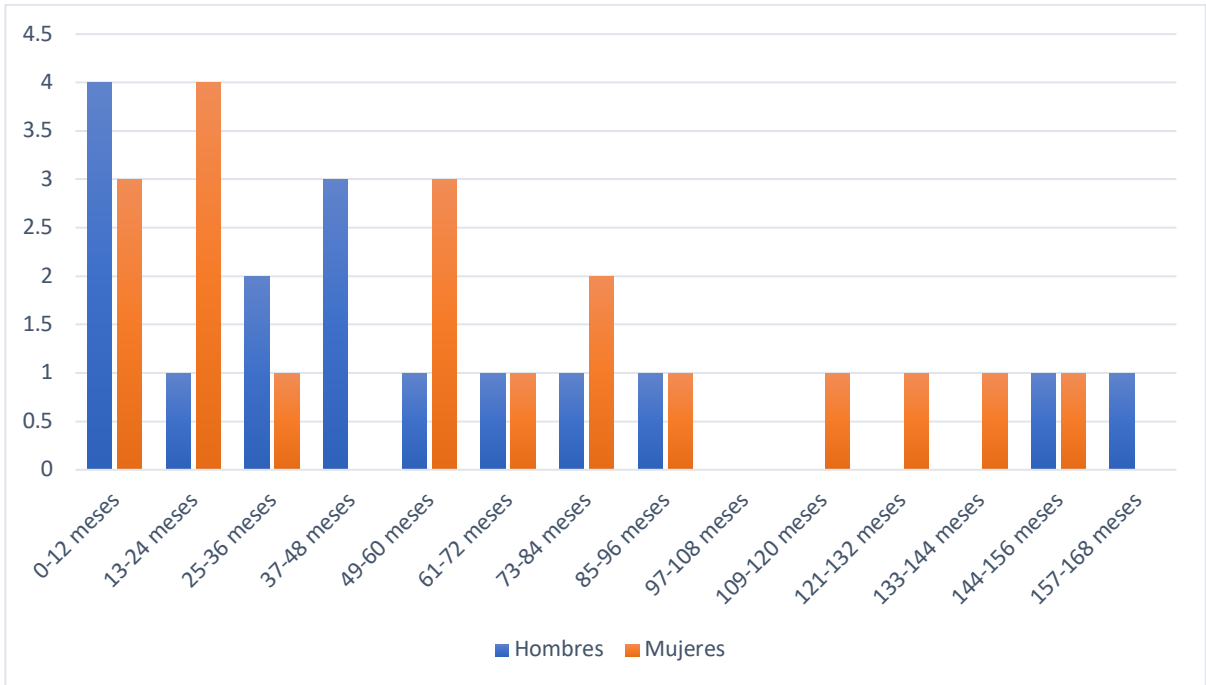
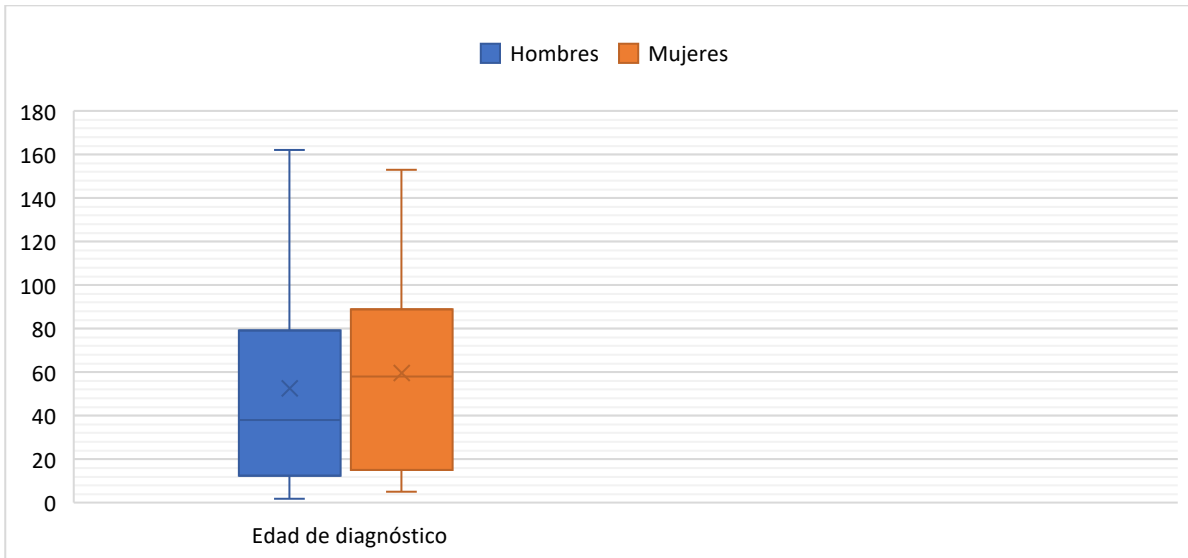
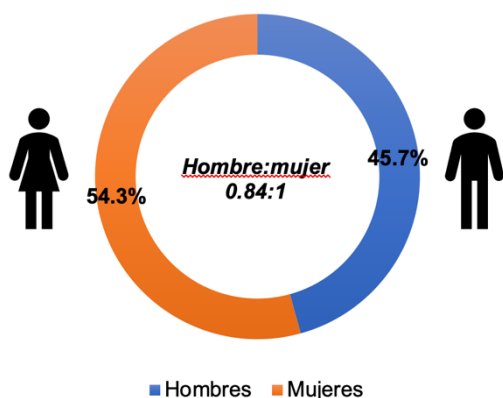


Gráfico 3. Edad al diagnóstico de pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022 a través de medidas de dispersión.



RIC global (Rangos Inter-Cuartiles): 14-84 meses

Gráfico 4. Distribución por género de pacientes pediátricos con diagnóstico de citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022



Del total de los 35 pacientes con citopatía mitocondrial 29 tenían el diagnóstico de epilepsia (82.9%), con una edad de inicio desde el primer mes de vida hasta los 155 meses de edad, mediana de 38.6 meses; (RIC=1-62 meses); el predominio de las crisis fue de inicio focal en el 89.6% de los pacientes (26/29), con evolución a bilateral en 5 de estos pacientes y solo en 3/29 pacientes presentaron inicio de crisis generalizado. Ver tabla 3.

Tabla 3. Tipo de crisis epiléptica en relación al defecto de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

Defecto	Sin epilepsia	Epilepsia focal	Epilepsia generalizada
Complejo I	-	1	-
Complejo II	-	2	-
Complejo III	1	1	-
Complejo IV	3	13	1
Complejo II y IV	1	-	-
Complejo I y IV	1	2	-
Complejo I y ubiquinona	-	1	-
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	-	1	-
Complejo II, relación I+III, complejo IV	-	1	-
Relación II+III/I+III	-	-	1
Déficit de ubiquinona	-	1	1
Complejo IV y ubiquinona	-	1	-
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	-	1	-
Complejo I, relación II+III/I+III	-	1	-
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>3</b>

Al analizar la asociación del tipo de crisis observamos que en las crisis focales predominó la alteración del complejo IV, de igual manera en las alteraciones del complejo IV en forma aislada o asociada a otro defecto predominaron las crisis de tipo focal. (Tabla 3) No se observó que alguno de los defectos de la cadena respiratoria tuviese una asociación estadísticamente significativa para presentar un tipo de crisis específico. (Tabla 4). Llama la atención que la mayoría de los pacientes con complejo IV en forma aislada presentaron epilepsia (14/17), pero ésta estuvo ausente cuando se encontraba asociado a complejo II (1/1) o al complejo I (1/1), de igual manera los pacientes con complejo II en forma aislada presentaron epilepsia focal (2/2), pero la epilepsia estuvo ausente cuando el complejo II estuvo asociado al complejo IV (1/1). Ver tabla 3 y 4.

*Tabla 4. Análisis estadístico entre la asociación del tipo de crisis y el defecto enzimático de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022*

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.913	14	.533
Razón de verosimilitud	12.407	14	.574
Asociación lineal por lineal	1.463	1	.226
N de casos válidos	35		

De los pacientes con epilepsia, el 65.5% (16/29) presentaron durante su seguimiento estados epilépticos, con una mediana de 0.8 y una desviación estándar de  $\pm 1.58$ . (Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de estados epilépticos en relación al defecto enzimático de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

Paciente	Defecto de la cadena respiratoria	Número estados epilépticos
No.7	Complejo IV= Mutación A3243G gen <i>MTTL1</i>	9
No.24	Complejo IV	2
No.25	Complejo IV	2
No.27	Complejo IV	2
No.32	Déficit de ubiquinona	2
No.14	Complejo IV	1
No.15	Complejo IV	1
No.18	Complejo IV	1
No.21	Complejo IV	1
No.23	Complejo IV	1
No.28	Complejos I y IV	1
No.29	Complejos I y IV	1
No.30	Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	1
No.31	Relación II+III/I+III	1
No. 34	Complejo IV y ubiquinona	1
No.35	Elevación de complejo IV y citrato sintasa= Mutación m.8993T>G gen <i>MTATP6</i>	1

Solo se realizó electroencefalograma en 34 pacientes, ya que el paciente número 14 con defecto del complejo IV ingresó en estado epiléptico suprarrefractario con inestabilidad hemodinámica, sin factibilidad de realizar estudio. De los pacientes con electroencefalograma, 6/34 presentaron un estudio dentro de parámetros normales, en 4/34 se observaron brotes de ondas lentas, en 16/34 se identificó paroxismos focales, en 2/34 paroxismos generalizados y en 6/34 pacientes paroxismos focales y generalizados. Analizando la relación de las características electroencefalográficas con los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria observamos el predominio de actividad paroxística en pacientes con defecto del complejo IV y en segundo lugar déficit de ubiquinona en forma aislada o déficit de ubiquinona asociado a otro defecto enzimático, sin significancia estadística. (Tabla 6)

Tabla 6. Relación de características electroencefalográficas y defectos enzimáticos de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022.

Defecto	No realizado	Brotos de ondas lentas	Paroxísmos focales	Paroxísmos generalizados	Paroxísmos focales y generalizados
Complejo I	-	-	-	-	1
Complejo IV	1	2	8	1	3
Complejo I y IV	-	2	-	-	-
Complejo I y ubiquinona	-	-	2	-	-
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	-	-	1	-	-
Complejo II, relación I+III, complejo IV	-	-	1	-	-
Relación II+III/I+III	-	-	-	1	-
Déficit de ubiquinona	-	-	-	-	2
Elevación de citrato sintasa	-	-	1	-	-
Complejo IV y ubiquinona	-	-	1	-	-
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	-	-	1	-	-
Complejo I, relación II+III/I+III	-	-	1	-	-
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>6</b>

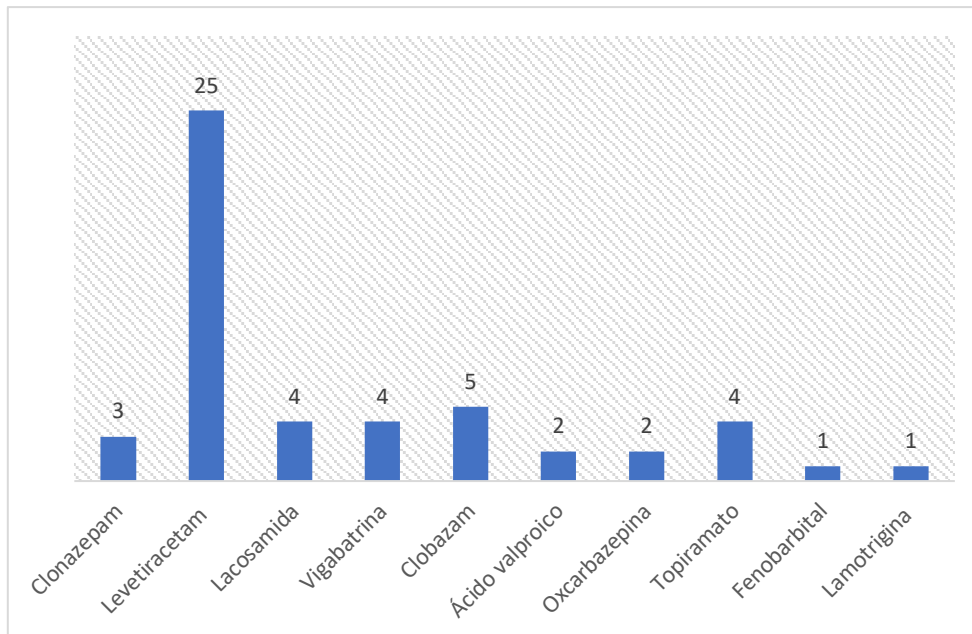
Respecto al tratamiento farmacológico antiepiléptico, 25 de los 29 pacientes recibieron tratamiento con levetiracetam; 13/26 pacientes se encontraban con monoterapia, 6/26 con biterapia y 7/26 pacientes requirieron la asociación de 3 o más fármacos sin alcanzar un control satisfactorio de su epilepsia. En relación al defecto enzimático se vio más frecuente la presencia de defecto del complejo IV y de déficit de ubiquinona en los pacientes que presentaban biterapia y politerapia, sin identificar una asociación estadísticamente significativa. Tres de los pacientes se encontraban sin recibir tratamiento antiepiléptico. (Tabla 7).

Tabla 7. Relación del número de fármacos antiepilépticos y defecto enzimático de la cadena respiratoria utilizados para el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

Defecto	Monoterapia	Biterapia	Politerapia
Complejo I	1	-	-
Complejo III	-	-	-
Complejo IV	5	4	5
Complejo II y IV	-	-	-
Complejo I y IV	1	-	-
Complejo I y ubiquinona	2	-	-
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	1	-	-
Complejo II, relación I+III, complejo IV	1	-	-
Relación II+III/I+III	-	-	1
Déficit de ubiquinona	-	1	1
Elevación de citrato sintasa	1	-	-
Complejo IV y ubiquinona	-	1	-
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	1	-	-
Complejo I, relación II+III/I+III	-	-	-
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

Los fármacos antiepilépticos utilizados fueron Levetiracetam (25/26), Clobazam (5/26), Lacosamida (4/26), Vigabatrina (4/26), Topiramato (4/26), Clonazepam (3/26), Oxcarbazepina (2/26), Ácido valproico (2/26), lamotrigina (1/26) y fenobarbital (1/26). (gráfico 5).

Gráfico 5. Fármacos anticrisis utilizados en el tratamiento de epilepsia de pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022





El número máximo de fármacos usados durante la evolución de epilepsia fue de  $2.23 \pm 1.81$ , sin observarse una tendencia hacia una combinación en específico (*Tabla 8*). La edad de inicio de fármaco anticrisis en uno de los pacientes a los 20 días de vida, con un rango de 0-155 meses de edad, mediana de 34.0 meses; (RIC=1-61 meses). Solo un paciente reportó un evento adverso: arritmia secundaria al uso de fenitoína, remitiendo a su retiro.

*Tabla 8. Combinaciones de fármacos anticrisis utilizados en el tratamiento de epilepsia de pacientes pediátrico con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022*

<b>Fármacos anticrisis</b>	<b>Pacientes n=26</b>
<i>Levetiracetam</i>	12
<i>Clonazepam</i>	1
<i>Levetiracetam, oxcarbazepina</i>	1
<i>Levetiracetam, vigabatrina</i>	1
<i>Levetiracetam, clobazam</i>	2
<i>Levetiracetam clonazepam</i>	1
<i>Levetiracetam, ácido valproico</i>	1
<i>Levetiracetam, lacosamida, clonazepam, oxcarbazepina</i>	1
<i>Levetiracetam, ácido valproico, clobazam, topiramato, fenobarbital</i>	1
<i>Levetiracetam, lacosamida, clobazam, topiramato</i>	1
<i>Levetiracetam, topiramato, vigabatrina</i>	1
<i>Levetiracetam, lacosamida, clobazam</i>	1
<i>Levetiracetam, lacosamida, topiramato, vigabatrina</i>	1
<i>Levetiracetam, lamotrigina, vigabatrina</i>	1

Los fármacos cofactores tuvieron una mediana de inicio de 55.9 meses; rango 2-162 (RIC=12-89 meses); una mediana de tiempo de uso de 36.9 meses; rango 1-151 meses (RIC=14-48 meses).

Evaluando la reducción del número de crisis por porcentajes respecto a su basal, observamos que 11 pacientes con defecto del complejo IV presentaron mejor respuesta al tratamiento, disminuyendo entre un 51-75% del total de sus crisis 2 pacientes y reducción de más del 75% en 9 pacientes; en menor número observamos que pacientes con déficit de ubiquinona asociado a otro defecto enzimático, también presentaron respuesta favorable al tratamiento farmacológico, reduciendo mas del 75% el número de crisis epilépticas, pero presentando reducción menor al 25% cuando el déficit de ubiquinona era aislado. (*Tabla 9*)

Tabla 9. Relación entre la reducción de crisis epilépticas bajo tratamiento farmacológico y el defecto enzimático de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

<b>Defecto</b>	<b>&lt;25%</b>	<b>26-50%</b>	<b>51-75%</b>	<b>&gt;75%</b>
Complejo I	-	-	-	1
Complejo IV	3	1	2	9
Complejo I y IV	-	-	-	1
Complejo I y ubiquinona	-	-	-	1
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	-	-	-	1
Complejo II, relación I+III, complejo IV	-	-	-	1
Relación II+III/I+III	1	-	-	-
Déficit de ubiquinona	1	1	-	-
Elevación de citrato sintasa	-	-	-	1
Complejo IV y ubiquinona	-	-	-	1
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	-	-	-	1
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>17</b>

## DISCUSIÓN

Los pacientes con citopatía mitocondrial continúan siendo un reto en el diagnóstico y tratamiento. Se incluyeron 35 pacientes en su mayoría el diagnóstico fue realizado a través de la medición de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria, a pesar de ser un estudio invasivo fue el estudio de elección en la confirmación diagnóstica de los pacientes debido a la factibilidad de su realización, ya que desafortunadamente en el periodo de estudio la dificultad para tener acceso a estudios moleculares era mayor, lo cual coincide con lo publicado en series internacionales. El tener estudio enzimático de cadena respiratoria negativo, no descarta el diagnóstico de citopatía mitocondrial como lo pudimos observar en el paciente número 7 con mutación A3243G gen *MTTL1* diagnóstico realizado por estudio molecular posterior a resultado falso negativo en biopsia muscular; considerando importante la relevancia de la información molecular para el pronóstico en la evolución del paciente.

En el grupo de pacientes estudiados predomina la presentación en los menores de 4 años de edad, teniendo mayor número de casos en los menores de 12 meses (7/35) y entre los 13-24 meses de edad (5/35), integrando una tercera parte del total de los pacientes estudiados; no hubo una distribución predominante por género y el perfil de defectos enzimáticos de la cadena respiratoria fue heterogéneo siendo más frecuente la deficiencia del complejo IV en forma aislada o en asociación a otro defecto enzimático, similar a lo reportado en diversas series, la deficiencia aislada del complejo I solo se identificó en un paciente a diferencia de lo publicado en otros

países en donde se identifica hasta en un 30% de los pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial. En ninguno de nuestros pacientes se reporta la alteración en el complejo V, ya que este no es factible evaluarlo a través del estudio enzimático en biopsia muscular y tampoco estuvo asociado a los resultados de los estudios moleculares.

Dentro del espectro clínico de las manifestaciones neurológicas la epilepsia es una de las más frecuentes. En nuestra población 29 pacientes (82.9%) presentaban epilepsia, porcentaje mayor a lo observado en otras series en las que la frecuencia se encuentra entre el 35-60%, la edad de diagnóstico de epilepsia en nuestro grupo fue 38.6 meses sin diferencia significativa comparado con la mediana de 34.3 meses reportada en la cohorte del Seattle Children's Hospital, al igual que lo publicado en la literatura internacional no se observó un predominio por género.

Al analizar la asociación del tipo de crisis observamos que en las crisis focales predominó la alteración del complejo IV, de igual manera en las alteraciones del complejo IV en forma aislada o asociada a otro defecto predominaron las crisis de tipo focal, similar a lo publicado en otras series, sin significancia estadística en nuestro estudio debido posiblemente al tamaño de la muestra, no especificado este análisis en los resultados de estudios internacionales. Dentro de los hallazgos llama la atención que en uno de los pacientes con alteración del complejo IV asociado a complejo II y otro a complejo I no han desarrollado epilepsia, pero si se presentó epilepsia en dos pacientes con alteración del complejo II en forma aislada, no siendo resultados concluyentes considerando solo casos aislados con posibilidad de presentar cambios a través de los años.

Se realizó el análisis estadístico del tipo de epilepsia y su relación con los defectos enzimáticos de la cadena respiratoria a través de Chi-cuadrada no obteniendo ninguna asociación estadísticamente significativa, siendo factible el impacto del tamaño de la muestra en los resultados estadísticos, considerando para una siguiente etapa incrementar el tamaño de la muestra.

Se identificó que la presencia de estados epilépticos era más frecuente en los pacientes con defecto en el complejo IV, correlacionando con la severidad de las manifestaciones asociadas a este defecto enzimático, además de identificar la presencia de estados epilépticos asociados a déficit de ubiquinona, lo cual no ha sido registrado en otras poblaciones.

Dentro de los hallazgos electroencefalográficos predominaron los paroxismos focales (55.1%), dentro del rango de 23-71% reportado en la revisión de series realizada por Canafoglia.

En relación al tratamiento antiepiléptico el más utilizado fue Levetiracetam, posiblemente considerando su eficacia y seguridad. No se observa una tendencia de combinación de tratamiento antiepiléptico considerando el defecto enzimático de la cadena respiratoria, pero fue evidente que la mayoría de los pacientes se

encontraban en monoterapia (50%) en comparación a lo observado en otras series que oscilan entre 5-30% en monoterapia.

Considerando la respuesta al tratamiento farmacológico los pacientes con defecto enzimático del complejo IV de la cadena respiratoria presentaron un porcentaje mayor de reducción en el número de crisis, considerando su basal (>75%), siendo importante considerar diferentes variables que expliquen este fenómeno: el uso de politerapia en forma temprana, el efecto del uso de cofactores en adición; sin embargo, debido al tamaño de la muestra de nuestro estudio no fue factible aplicar un análisis multivariado.

## **CONCLUSIONES**

La citopatías mitocondriales continúan siendo un reto no solo en el diagnóstico confirmatorio, también en la identificación de las manifestaciones clínicas a través de su evolución, predominando el compromiso neurológico desde los primeros meses de la vida, debiendo de buscar en forma exhaustiva la presencia de datos clínicos y la realización de estudios de gabinete aún ante ausencia de manifestaciones neurológicas, debiendo de mantener seguimiento de la aparición y evolución de las mismas a lo largo de la vida del paciente.

Como en otros estudios, es evidente el impacto del defecto enzimático del complejo IV en la cadena respiratoria; sin embargo, consideramos que es necesario la realización de los estudios moleculares, ya que las diferencias que pueden ser puntuales pueden impactar en la actividad enzimática de todos los complejos, generando así diferentes perfiles clínicos de desenlace en los pacientes.

La epilepsia no debe de considerarse solo una de las manifestaciones clínicas neurológicas más frecuentes, también debe tomarse en cuenta como un factor de riesgo para desenlace catastrófico en los pacientes con citopatía mitocondrial.

En este estudio no fue factible establecer relaciones de asociación con valor estadístico significativo, lo cual no deja de ser importante, debiendo considerar incrementar el tamaño de muestra ante la posibilidad de poder establecer un perfil clínico que pueda apoyar al tratamiento dirigido del paciente.

## **REFERENCIAS**

- 1.Arpa J, Cruz-Martínez A, Campos Y et al. Prevalence and progression of mitochondrial diseases: a study of 50 patients. Muscle Nerve. 2003 Dec; 28(6):690-5.
- 2.Chinnery PF, Hudson G. Mitochondrial genetics. Br Med Bull, 2013; 106 (1):135-159.

- 3.Deschauer M, Krasnianski A, Zierz S, Taylor RW. False-positive diagnosis of a single, large-scale mitochondrial DNA deletion by Southern blot analysis: the role of neutral polymorphisms. *Genet Test*. 2004 winter; 8(4):395-9.
- 4.Finsterer J, Harbo HF, Baets J et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Eur J Neurol*. 2009; 16(12):1255-64. Practice guidelines for the molecular diagnosis of mitochondrial diseases. CMGS 2008.
- 5.Taylor RW and Turnbull DM, Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6, 389-402.
- 6.Tennga CH, Moraes CT. Detection and analysis of mitochondrial DNA deletions by whole genome PCR. *Biochemical and molecular medicine* 1996 Jun 58 (1): 130-4.
- 7.Wong LC, Scaglia F, Graham BH et al. Current molecular diagnostic algorithm for mitochondrial disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 100 (2010) 111–117.
- 8.Arredondo Falagán A, Venet Cadet G, Román Guerra O, Ramírez Delgado EY. Bases moleculares de las enfermedades mitocondriales. *Medisan*. 2011
- 9.Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R. Respiración celular. En: *Bioquímica Médica*. t 3. La Habana: ECIMED; 1999.p. 619-702.
- 10.Cali T, Ottolini D, Brini M. Mitochondrial Ca(2+) and neurodegeneration. *Cell Calcium*. 2012 [citado 18 ene 2014]; 52(1):73-85.
- 11.Schiff M, Bénit P, Coulibaly A, Loublié S, El-Khoury R, Rustin P. Mitochondrial response to controlled nutrition in health and disease. *Nutr Rev*. 2011 [citado 16 dic 2013]; 69(2):65–75.
- 12.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.
- 13.Artuch R, Pineda M, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Colomer J, Vernet A, Campistol J. Respiratory chain and pyruvate metabolism deficiencies in pediatric patients: evaluation of biochemical tests for selective screening. *Rev Neurol*. 1998; 26(149):38-42.
- 14.García-Cazorla. Long-term Follow-up of Neonatal Mitochondrial Cytopathies: A Study of 57 patients- *Pediatrics*. 2005; 116; 1170-1177.
- 15.Chi CS. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neonatol*. 2015; 1: 7-18.
- 16.Engel WK, Cunningham GC. Rapid examination of muscle tissue: An improved trichrome stain method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963; 13:919-26.
- 17.Gorman, G.S.; Chinnery, P.F.; DiMauro, S.; Hirano, M.; Koga, Y.; McFarland, R.; Suomalainen, A.; Thorburn, D.R.; Zeviani, M.; Turnbull, D.M. Mitochondrial diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2016, 2, 1–22.
- 18.Thorburn, D.R. Practical problems in detecting abnormal mitochondrial function and genomes. *Hum. Reprod*. 2015, 2, 57–67.
- 19.Zimorski V, Ku C, Martin WF, Gould SB. Endosymbiotic theory for organelle origins. *Curr Opin Microbiol*. 2014 Oct 9; 22C:38-48.
- 20.Berardo A; Pirra L; Dubrovsky A; Bornstein B; Rivera H; Martin Casa Nueva M. A novel mu- tation in C10Orf2 (PEO1) in a patient with autosomal dominant chronic progressive opht- halmoplegia (adCPEO), first Argentinean case. *Neurol Arg* 2012; 04:157-61.

21. Hanisch F, Kornhuber M, Alston CL, Taylor RW, Deschauer M, Zierz S. SANDO síndrome in a cohort of 107 patients with CPEO and mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jun; 86(6):630-4.
22. Barret E. K. (2013). *Ganon, Fisiología Médica*. Edición 24. Mc Graw Hill. Interamericana Editores. México DF
23. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2012;54(5):397–406.
24. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Epilepsy in mitochondrial disorders. *Seizure* [Internet]. 2012;21(5):316–21.
25. Wesół-Kucharska D, Rokicki D, Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases-current state of knowledge on aetiology and treatment. *Children (Basel)* [Internet]. 2021;8(7):532.
26. Kang H-C et al. Mitochondrial disease and epilepsy. *Brain Dev* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.01.006>
27. Ticci, C.; Sicca, F.; Ardisson, A.; Bertini, E.; Carelli, V.; Diodato, D.; Di Vito, L.; Filosto, M.; La Morgia, C.; Lamperti, C.; et al. Mitochondrial epilepsy: A cross-sectional nationwide Italian survey. *Neurogenetics* 2020, 21, 87–96.
28. Rahman, Advances in the treatment of mitochondrial epilepsies, *Epilepsy & Behavior*, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106546>
29. Bindoff, L. A., & Engelsen, B. A. (2012). Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*, 53, 92–97. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x
30. Parikh, S. (2010). The neurologic manifestations of mitochondrial disease. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 16(2), 120–128. DOI: 10.1002/ddrr.110
31. Steele, H., & Chinnery, P. (2015). Mitochondrial Causes of Epilepsy: Evaluation, Diagnosis, and Treatment. *Seminars in Neurology*, 35(03), 300–309. doi:10.1055/s-0035-1552624

## ANEXOS

*Tabla 3 Estudios de confirmación diagnóstica de los pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría del 2011-2022*

n=35	Cadena respiratoria en músculo		Estudio molecular	
	Si	No	Si	No
Pacientes	34	1	3	32
Positivos	33	-	3	-
Negativos	1	-	-	-

Tabla 4. Frecuencias de defecto enzimáticos de la cadena respiratoria evaluados a través de biopsia muscular y/o estudio molecular en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

n=35	Defecto molecular	Defecto enzimático de la cadena respiratoria por biopsia o molecular
1	Mutación A3243G gen <i>MTTL1</i>	Complejo IV
1	Mutación c.371T>C (p.Ile124Thr) y c.532G>C (p.Ala178Pro) gen <i>NDUFAF6</i>	Complejo I
1	Mutación m.8993T>G gen <i>MTATP6</i>	Elevación de complejo IV y citrato sintasa
1	-	Complejo III
17	-	Complejo IV
1	-	Complejo II y IV
3	-	Complejo III y IV
2	-	Complejo I y ubiquinona
1	-	Relación II+III/I+III Complejo IV Déficit de Ubiquinona Elevación citrato sintasa
1	-	Complejo II, relación I+III, complejo IV
1	-	Relación II+III/I+III
2	-	Déficit de ubiquinona
1	-	Elevación de citrato sintasa
1	-	Complejo IV y ubiquinona
1	-	Complejo I, relación II+III/I+III

Gráfico 1. Distribución de los defectos de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con diagnóstico de citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

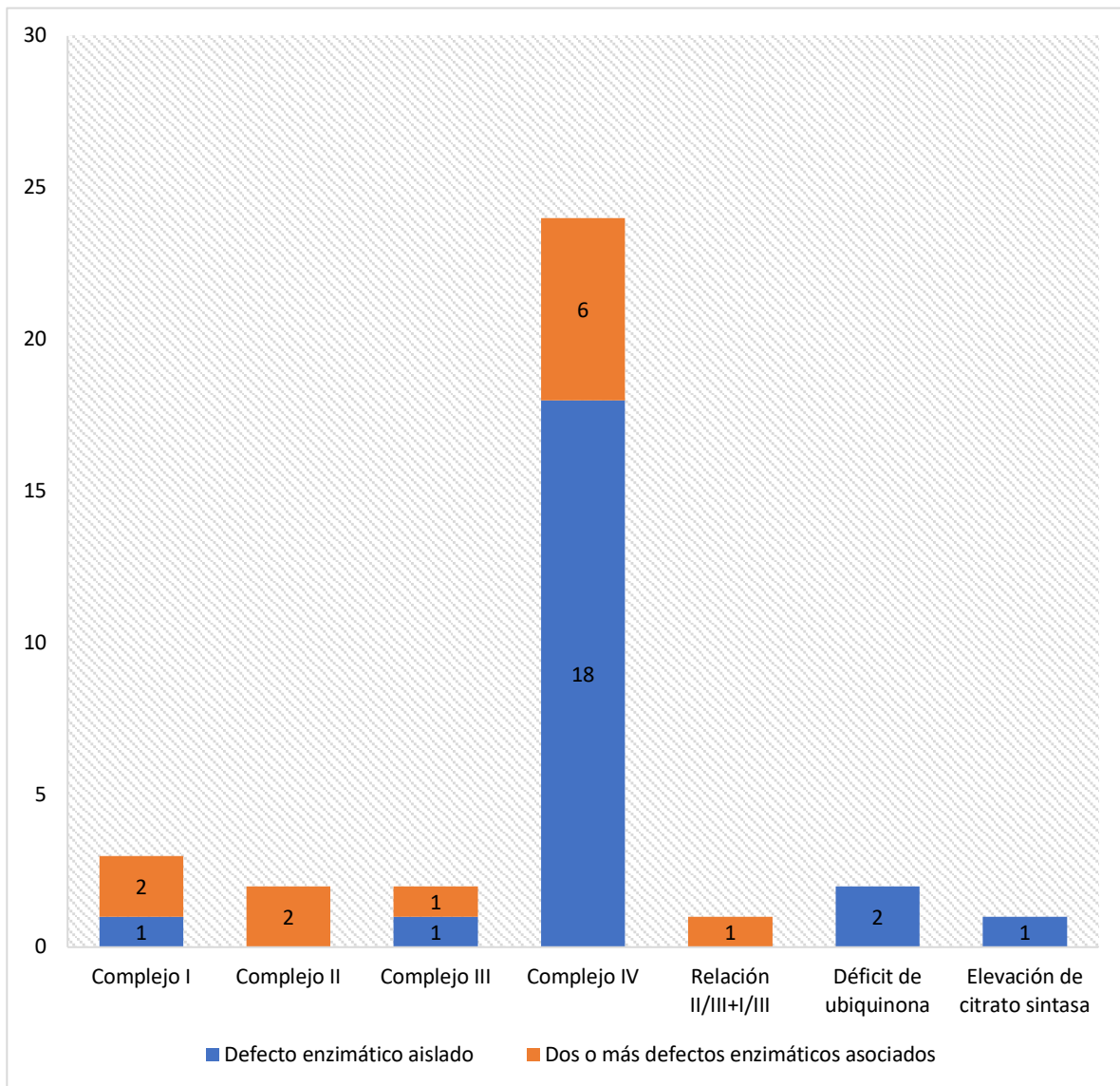




Gráfico 2. Distribución por edad al diagnóstico y género de pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022.

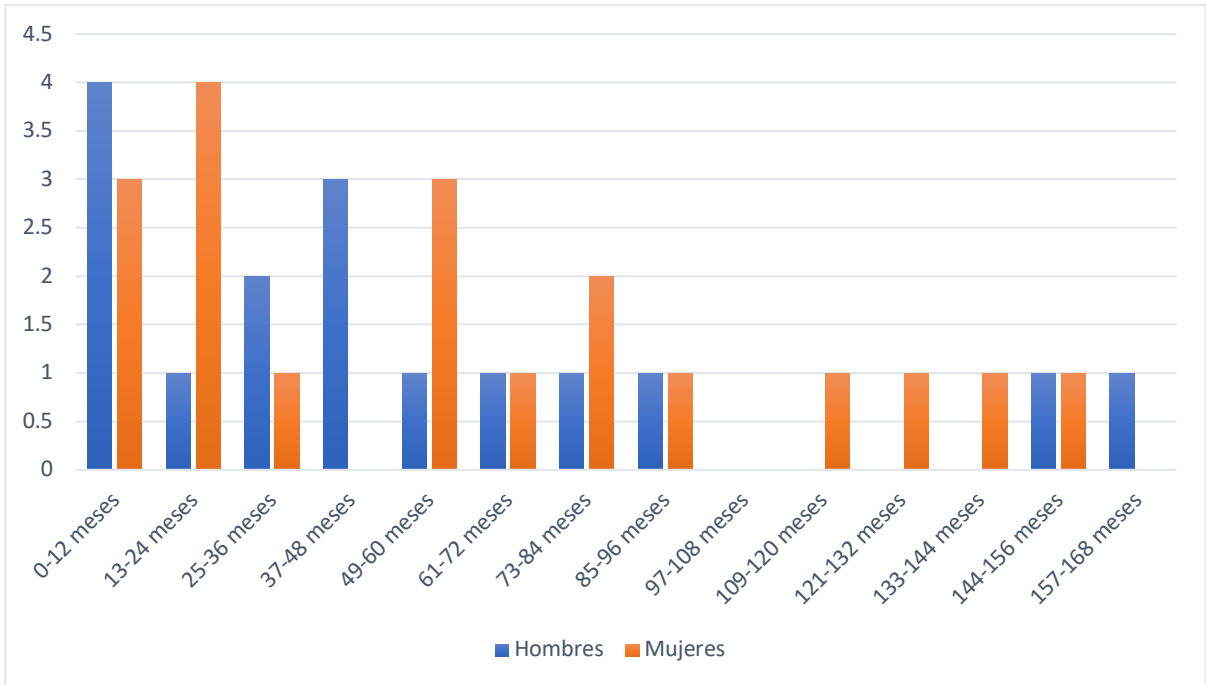
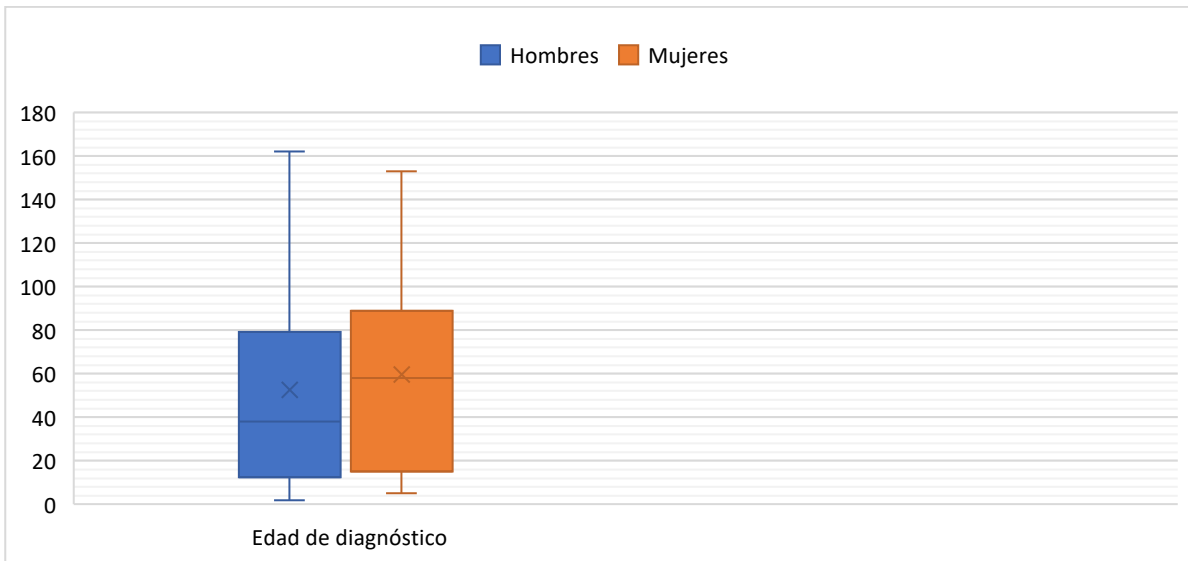


Gráfico 3. Edad al diagnóstico de pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022 a través de medidas de dispersión.



RIC global (Rangos Inter-Cuartiles): 14-84 meses

Gráfico 4. Distribución por género de pacientes pediátricos con diagnóstico de citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

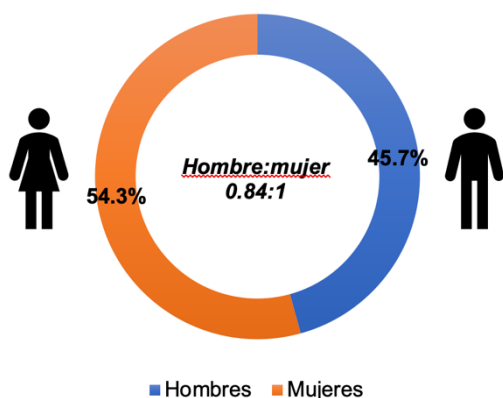


Tabla 3. Tipo de crisis epiléptica en relación al defecto de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

Defecto	Sin epilepsia	Epilepsia focal	Epilepsia generalizada
Complejo I	-	1	-
Complejo II	-	2	-
Complejo III	1	1	-
Complejo IV	3	13	1
Complejo II y IV	1	-	-
Complejo I y IV	1	2	-
Complejo I y ubiquinona	-	1	-
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	-	1	-
Complejo II, relación I+III, complejo IV	-	1	-
Relación II+III/I+III	-	-	1
Déficit de ubiquinona	-	1	1
Complejo IV y ubiquinona	-	1	-
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	-	1	-
Complejo I, relación II+III/I+III	-	1	-
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>3</b>

Tabla 4. Análisis estadístico entre la asociación del tipo de crisis y el defecto enzimático de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.913	14	.533
Razón de verosimilitud	12.407	14	.574
Asociación lineal por lineal	1.463	1	.226
N de casos válidos	35		

Tabla 5. Distribución de estados epilépticos en relación al defecto enzimático de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

Paciente	Defecto de la cadena respiratoria	Número estados epilépticos
No.7	Complejo IV= Mutación A3243G gen <i>MTTL1</i>	9
No.24	Complejo IV	2
No.25	Complejo IV	2
No.27	Complejo IV	2
No.32	Déficit de ubiquinona	2
No.14	Complejo IV	1
No.15	Complejo IV	1
No.18	Complejo IV	1
No.21	Complejo IV	1
No.23	Complejo IV	1
No.28	Complejos I y IV	1
No.29	Complejos I y IV	1
No.30	Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	1
No.31	Relación II+III/I+III	1
No.34	Complejo IV y ubiquinona	1
No.35	Elevación de complejo IV y citrato sintasa= Mutación m.8993T>G gen <i>MTATP6</i>	1

Tabla 6. Relación de características electroencefalográficas y defectos enzimáticos de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022.

Defecto	No realizado	Brotos de ondas lentas	Paroxísmos focales	Paroxísmos generalizados	Paroxísmos focales y generalizados
Complejo I	-	-	-	-	1
Complejo IV	1	2	8	1	3
Complejo I y IV	-	2	-	-	-
Complejo I y ubiquinona	-	-	2	-	-
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	-	-	1	-	-
Complejo II, relación I+III, complejo IV	-	-	1	-	-
Relación II+III/I+III	-	-	-	1	-
Déficit de ubiquinona	-	-	-	-	2
Elevación de citrato sintasa	-	-	1	-	-
Complejo IV y ubiquinona	-	-	1	-	-
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	-	-	1	-	-
Complejo I, relación II+III/I+III	-	-	1	-	-
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>6</b>

Tabla 7. Relación del número de fármacos antiepilépticos y defecto enzimático de la cadena respiratoria utilizados para el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

Defecto	Monoterapia	Biterapia	Politerapia
Complejo I	1	-	-
Complejo III	-	-	-
Complejo IV	5	4	5
Complejo II y IV	-	-	-
Complejo I y IV	1	-	-
Complejo I y ubiquinona	2	-	-
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	1	-	-
Complejo II, relación I+III, complejo IV	1	-	-
Relación II+III/I+III	-	-	1
Déficit de ubiquinona	-	1	1
Elevación de citrato sintasa	1	-	-
Complejo IV y ubiquinona	-	1	-
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	1	-	-
Complejo I, relación II+III/I+III	-	-	-
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

Gráfico 5. Fármacos anticrisis utilizados en el tratamiento de epilepsia de pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

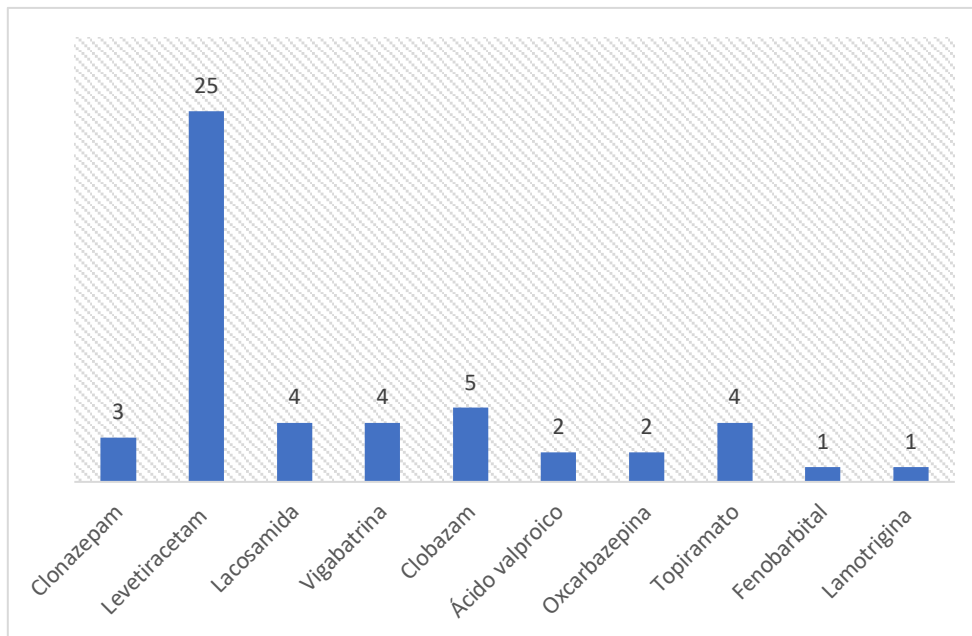


Tabla 8. Combinaciones de fármacos anticrisis utilizados en el tratamiento de epilepsia de pacientes pediátrico con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

<b>Fármacos anticrisis</b>	<b>Pacientes n=26</b>
Levetiracetam	12
Clonazepam	1
Levetiracetam, oxcarbazepina	1
Levetiracetam, vigabatrina	1
Levetiracetam, clobazam	2
Levetiracetam clonazepam	1
Levetiracetam, ácido valproico	1
Levetiracetam, lacosamida, clonazepam, oxcarbazepina	1
Levetiracetam, ácido valproico, clobazam, topiramato, fenobarbital	1
Levetiracetam, lacosamida, clobazam, topiramato	1
Levetiracetam, topiramato, vigabatrina	1
Levetiracetam, lacosamida, clobazam	1
Levetiracetam, lacosamida, topiramato, vigabatrina	1
Levetiracetam, lamotrigina, vigabatrina	1

Tabla 9. Relación entre la reducción de crisis epilépticas bajo tratamiento farmacológico y el defecto enzimático de la cadena respiratoria en pacientes pediátricos con citopatía mitocondrial evaluados en el INP de 2011-2022

<b>Defecto</b>	<b>&lt;25%</b>	<b>26-50%</b>	<b>51-75%</b>	<b>&gt;75%</b>
Complejo I	-	-	-	1
Complejo IV	3	1	2	9
Complejo I y IV	-	-	-	1
Complejo I y ubiquinona	-	-	-	1
Relación II+III/I+III, complejo IV, ubiquinona y elevación citrato sintasa	-	-	-	1
Complejo II, relación I+III, complejo IV	-	-	-	1
Relación II+III/I+III	1	-	-	-
Déficit de ubiquinona	1	1	-	-
Elevación de citrato sintasa	-	-	-	1
Complejo IV y ubiquinona	-	-	-	1
Elevación de complejo IV y citrato sintasa	-	-	-	1
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>17</b>