



ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de variantes genéticas asociadas a epilepsia en pacientes pediátricos

Bary Bigay Mercedes*

* Instituto ChromoMED, Santo Domingo, República Dominicana.

Recibido: 3 de mayo de 2023 / Aceptado: 5 de mayo de 2023 / Publicado: 15 de junio de 2023

© Autor(es) 2023. Artículo publicado con Acceso Abierto.

**Resumen**

Introducción: La epilepsia en pacientes pediátricos es una condición relativamente frecuente en nuestra población, la cual puede tener origen genético. En este estudio, se determinó la frecuencia de las variantes genéticas asociadas a epilepsia en pacientes del servicio de genética médica del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza en el periodo agosto 2018 - agosto 2021. **Resultados:** En una muestra de 154 pacientes, un total de 107 casos se identificaron las variantes más frecuentes asociadas a epilepsia y fueron caracterizadas de acuerdo con la edad, el sexo, el patrón de herencia y la cigosidad. También se identificaron las patologías asociadas a cada variante de los participantes en el estudio. **Conclusión:** La edad más frecuente en la cual se encontró una variante genética fue de 3 años. Se identificó que el sexo femenino, es el más frecuente, y el patrón de herencia autosómico dominante presentó el mayor número de casos, seguido por el patrón autosómico recesivo, y por último los patrones ligados al X; dominante y recesivo.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso central que se caracteriza por convulsiones recurrentes, en episodios breves y en crisis, desencadenadas por descargas eléctricas anormales de un grupo de neuronas hiperexcitables, afectando una parte del cuerpo (parcial), o en todo el cuerpo (generalizada), es una enfermedad crónica, que afecta alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo [1].

El desarrollo de la tecnología genética, ha llevado a la identificación de un número cada vez mayor de genes asociados a epilepsia [2]. Estos descubrimientos proporcionan la base para incluir pruebas genéticas en práctica clínica y mejorar el

diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. En las bases de datos [OMIM, HGMD, EpilepsyGene y publicaciones recientes en PubMed], hay 977 genes que están asociados a epilepsia.

Los avances en las técnicas genómicas, especialmente el desarrollo de la secuenciación de próxima generación, han aumentado nuestro conocimiento acerca de los cambios genéticos que ocurren en todo el genoma humano, lo que permite el descubrimiento rápido y eficiente de genes implicado en muchas enfermedades. Las epilepsias pueden resultar de anomalías genéticas primarias o secundarias a estructuras bien definidas o trastornos metabólicos, de los cuales, algunos también tienen causas genéticas. Se estima que casi la mitad de las epilepsias tienen una base genética [3].

La identificación de genes a partir de estudios basados en la secuenciación se ha limitado principalmente a formas raras y monogénicas de epilepsia, y gran parte de la atención se ha centrado en un grupo de enfermedades graves. Las encefalopatías epilépticas suelen comenzar temprano en la vida y se caracterizan por convulsiones intratables y leve discapacidad. Se conoce que uno de cada 2,000 bebés desarrollará epilepsia severa que iniciará antes de los 18 meses. La incidencia de estos grupos no es bien establecida, pero se reconocen como las formas más comunes y menos graves de epilepsia. Cada uno

Autor responsable

Bary Bigay Mercedes

Email

barybigay@chromomedinstitute.com

Palabras clave: variantes, epilepsia, genética, neurogenética, neurología.**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20232198

representa del 20% al 40% de las epilepsias [4]. La epilepsia es una condición con cuadros clínicos variables, dentro de los cuales la identificación de variantes genéticas asociadas trastornos específicos, nos ayudan en el abordaje de estos pacientes, sobre todo en las presentaciones de la enfermedad que son farmacorresistentes.

Varios estudios científicos han demostrado los beneficios de identificar la causa genética etiológica de la epilepsia, desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico y el pronóstico [5].

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en pacientes pediátricos con otros defectos neurológicos subyacentes, aparece entre 4 y 10 casos por cada 1,000 personas. Se diagnostican anualmente unos 5 millones de casos de epilepsia en todo el mundo [1].

La epilepsia se caracteriza por la aparición de una descarga sincrónica y excesiva de un grupo de neuronas sensibles a estímulos excitatorios, y se evidencia en forma de crisis espontáneas y recurrentes, que pueden cursar con signos y síntomas motores, sensoriales, cognitivos, psíquicos e incluso autónomos. Se estima que el 40% de las epilepsias tiene un origen genético, y que el 20-30% de todos los pacientes diagnosticados como epilépticos son farmacorresistentes. Esta investigación busca identificar variantes genéticas asociadas a susceptibilidad de epilepsia, en pacientes del servicio de genética médica del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza, y convertirse en un punto de referencia en campos como la neurología clínica, las neurociencias y la investigación científica en la República Dominicana.

Esto da al traste con una condición difícil de tratar, dada la alta tasa de farmacorresistencia que tenemos actualmente, por lo que se vuelve imprescindible que, en la práctica clínica habitual, se introduzcan las últimas tecnologías de diagnóstico genético molecular, como lo es la Secuenciación de Próxima Generación (NGS), por sus siglas en inglés. Estas tecnologías nos ayudan a diferenciar la causa de la epilepsia, de un trastorno de origen genético, a un síndrome de origen orgánico, causado por traumas, tumores, eventos cerebrovasculares, etc. En este estudio, se evalúa las variantes genéticas más frecuentes asociadas a epilepsias en los pacientes del Hospital Pediátrico desde agosto de 2018 a agosto 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal con recolección retrospectiva de la información para determinar la frecuencia de variantes genéticas asociadas a epilepsia en pacientes del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza en el sector de Villa Mella, Ciudad de Santo Domingo, República Dominicana. El periodo de estudio comprendió desde agosto 2018 a agosto 2021.

El objetivo general de este trabajo es el de determinar la frecuencia de variantes genéticas asociadas a epilepsia en nuestra población. Específicamente, se desea identificar la edad y el sexo más frecuente de las variantes genéticas asociadas a epilepsia (Ver tabla suplemental 2). También se determina el patrón de herencia de las variantes genéticas asociadas a epilepsia. Igualmente, se establece el diagnóstico molecular y la cigocidad de las variantes genéticas encontradas. La variable dependiente utilizada fue la clasificación de variable encontrada, de tipo nominal tomando en consideración el patrón de herencia y la consecuencia clínica (Ver tabla suplemental 1). Las variantes independientes utilizadas fueron: la edad, el sexo, el patrón de herencia, la cigocidad y el diagnóstico genético.

La población estuvo constituida por 154 pacientes atendidos por epilepsia en el hospital, siendo la muestra el grupo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con un total de 107 pacientes que se realizaron estudios genéticos moleculares, atendidos por epilepsia en dicha institución. La recolección de datos se realizó a través de formularios de recolección, incluyendo el número de historial clínico, variante genética, edad, sexo, patrón de herencia, cigocidad y diagnóstico genético (ver anexo 1).

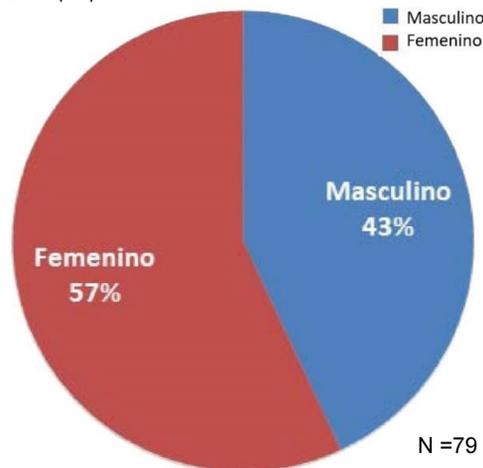
Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos atendidos por epilepsia, y que se realizaron estudios genéticos moleculares, en el servicio de Genética Médica del hospital en el periodo establecido. Se excluyeron a todos los pacientes pediátricos atendidos por epilepsia que por diversas razones no se realizaron ningún estudio molecular, o quienes presentaban expedientes incompletos.

Tabla 1. Distribución según la edad de las variantes genéticas asociadas a epilepsia

Edad	Frecuencia	Porcentaje
0-2	24	22%
3-4	31	29%
5-6	14	13%
7-8	8	7%
9-10	12	11%
11-12	5	5%
13-14	5	5%
15-16	3	3%
17-18	5	5%
Total	107	100%

Fuente: Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza.

Gráfico 1. Distribución según el sexo de las variantes genéticas asociadas a epilepsia.

Fuente. Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza

Tabla 2. Distribución según los patrones de herencia de las variantes genéticas asociadas a epilepsia.

Patrón de herencia	Frecuencia	Porcentaje
Autosómico dominante	103	90%
Autosómico recesivo	5	4%
Recesivo ligado al X	3	3%
Dominante ligado al X	3	3%
Total	114*	100%

Nota: En cada caso se pudo identificar múltiples variantes genéticas asociadas a epilepsia. Fuente. Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza

Aspectos éticos implicados en la investigación

La información recolectada en esta investigación, cumplió con todos los parámetros éticos institucionales, tales como: no obtener información más allá de la necesaria para la realización del estudio, entre ellas: el nombre del paciente, su procedencia, otras comorbilidades etc.

RESULTADOS

Se observa un total de 107 casos con la mayor frecuencia entre las edades de 3 a 4 años, seguido por el grupo de 0 a 2 años. La menor cantidad de casos se encontraron en el grupo etario de 15 a 16 años (Tabla 1).

La mayoría de los casos fueron identificados en el sexo femenino, con un total del 57% (Gráfico 1).

El patrón de herencia fenotípica para las variantes asociadas a epilepsia fue de tipo autosómico dominante con un 90% de los casos, seguido de un 4% de variantes con patrón de herencia autosómicas recesivas, y los casos ligados al cromosoma X, ambos con un 3% de los casos (Tabla 2). Igualmente, se evaluó la cigocidad, documentándose un 92% de variantes heterocigotas, 7% de variantes homocigotas y un 1% de variantes hemicigotas (Tabla 3).

Los tres principales genes identificados en nuestra población (ARHGEF15, SCN1A, FASN) correspondieron a un 30% de todas las variables identificadas (Tabla 4), y en su conjunto, la mayoría de los genes afectados estaban asociados con la encefalopatía epiléptica infantil temprana.

Tabla 3. Distribución según la cigocidad de las variantes genéticas asociadas a epilepsia.

Cigocidad	Frecuencia	Porcentaje
Heterocigoto	105	92%
Homocigoto	8	7%
Hemicigoto	1	1%
Total	114	100%

Nota: Cada caso podía tener más de una variante. Fuente. Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza

Tabla 4. Distribución según los diagnósticos genéticos de las variantes asociadas a epilepsia.

Variante	Diagnóstico	No. de Variantes
ARHGEF15	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	8
SCN1A	Epilepsia genética con convulsiones febriles	7
FASN	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	6
KCNT1	Epilepsia nocturna del lóbulo frontal	4
RELN	Epilepsia del lóbulo temporal lateral	4
SCN8A	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	4
SCN9A	Epilepsia genética con convulsiones febriles	4
DEPDC5	Epilepsia focal familiar con focos variables	3
NPRL3	Epilepsia focal familiar con focos variables	3
SCN2A	Convulsiones neonatales infantiles familiares benignas	3
SCN3A	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	3
SPTAN1	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	3
CACNA1A	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	2
CHD2	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	2
CHRNA2	Epilepsia nocturna del lóbulo frontal	2
CHRNA4	Epilepsia nocturna del lóbulo frontal	2
CUX2	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo	2
EEF1A2	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica.	2
FGF12	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	2
GABRB3	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	2
KANSL1	Síndrome de Koolen De Vries	2
KCNQ3	Convulsiones neonatales familiares benignas	2
SETD2	Síndrome de Luscan- Lumish	2
SLC1A2	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	2
MECP2	Síndrome de Rett	2
MTOR	Síndrome de Smith-Kingsmore	2
WVWX	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	2
CDK13	Trastorno relacionado con CDK13	1
CDKL5	Encefalopatía epiléptica infantil temprana/síndrome de West.	1
ATP1A2	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
ATP6AP2	Discapacidad intelectual con epilepsia	1
CYFIP2	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	1
DYNC1H1	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
EHMT1	Síndrome de Kleefstra	1
FARS2	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
FRRS1L	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	1
GABRA1	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
GCDH	Acidemia glutárica tipo 1	1
GFAP	Enfermedad de Alexander	1
HCN1	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
HRAS	Síndrome de Costello	1
JMJD1C	Síndrome de Rett	1
KCNMA1	Epilepsia generalizada y discinesia paroxística	1
KCTD7	Epilepsia mioclónica progresiva	1
LGI1	Epilepsia del lóbulo temporal lateral	1
NEDD4L	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
NRXN1	Síndrome tipo Pitt- Hopkins	1
PACS2	Encefalopatía del desarrollo y epiléptica	1
POLG	Síndrome de Alpers- Huttenlocher	1
RAI1	Síndrome de Smith-Magenis	1
RBFOX3	Epilepsia generalizada idiopática	1
ROGDI	Síndrome de Kohlschutter	1
RYR3	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
SLC6A1	Epilepsia mioclónica-atónica	1
SMARCD1	Síndrome de Coffin-Siris tipo 1	1
TCF4	Síndrome de Pitt-Hopkins	1
TSC2	Esclerosis tuberosa tipo 2	1
WDR45	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	1
SLC9A6	Síndrome de Christianson	1
Total		114

Fuente. Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza

DISCUSION

Durante el período comprendido entre agosto 2018 - agosto 2021, en el servicio de genética médica del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza, se atendieron un total de 2,016 pacientes, siendo este nuestro universo, de los cuales 154 pacientes fueron atendidos por presentar epilepsia, seleccionándolos como nuestra población, de estos últimos se tomó una muestra de 107 pacientes, los cuales se realizaron estudios genéticos moleculares, y solo 79 pacientes resultaron tener una o más variantes genéticas asociadas a epilepsia, y 28 de ellos, no presentaron ninguna variante.

Es evidente que la situación económica de nuestro país es una barrera importante para que 47 pacientes atendidos por epilepsia, no se realizaran estudios moleculares, lo que revela el déficit con un grupo importante de pacientes no diagnosticados desde el punto de vista genético.

Fueron organizados los datos en orden decreciente usando el número de casos, mediante una tabla de frecuencias. Analizamos la cantidad de veces que se presentó una variante, en la relación con el número total de casos presentados. Con el análisis de estos 114 casos se determinó las variantes genéticas más frecuentes asociadas a epilepsia en nuestra población, las cuales correspondieron a ARHGEF15, seguido por la variante SCN1A, continuando con la variante FASN, y por último se presentaron las variantes, KCNT1, RELN, SCN8A y SCN9A.

Nuestros resultados se pueden contrastar con los estudios realizados por Dongfang Zou, † Lin Wang † y colaboradores, publicado en la revista BRAIN de la Universidad de Oxford, en el año 2021, donde su variante genética más frecuente fue SCN1A, con un total de 10 pacientes de 95 casos.

Estos hallazgos se acercan directamente a los resultados de nuestro estudio, ya que SCN1A, presentó 7 casos de 79 estudiados. A pesar de no tener un muestreo idéntico, pero si uno similar, la misma difiere de nuestra investigación, en que el gen afectado más frecuente es ARHGEF15, presentando 8 casos de 79 estudiados.

En cuanto al grupo etario de estos pacientes tenemos que 33 casos correspondieron a pacientes entre 3 y 4 años de edad, de

estos 16 pacientes corresponden a la edad de 3 años, siendo esta última la más frecuente.

Al comparar nuevamente con el estudio de Dongfang Zou, et. al., vemos que la edad más frecuente fue 4.3 años, los mismos se acercan a nuestro estudio, ya que la edad más frecuente en que se presentaron las variantes asociadas a epilepsia fue de 3 años de edad, evidenciando así, como una posible diana diagnóstica, estos intervalos de edades para iniciar pesquisas moleculares.

Del total de casos de variantes genéticas asociadas a epilepsia, nuestros resultados arrojaron que el sexo femenino con un total de 45 pacientes es el más frecuente, en relación al sexo masculino, el cual solo presentó 34 pacientes.

Analizando la publicación en la revista Frontiers in Molecular Neuroscience. Tiejia Jiang, Jia Gao y colaboradores, en el año 2021, quienes estudiaron a 221 pacientes de los cuales 96 eran del sexo femenino y 125 del sexo masculino, los mismos con un muestreo mayor al de nuestro estudio, determinaron que el sexo masculino fue más frecuente.

Nuestro hallazgos también se pueden colocar en contraste con el publicado en la revista Canadian Journal of Neurological Sciences donde So Lee, Natalya Karp y colaboradores en el año 2021, estudiaron 105 niños, de los cuales 55 pacientes eran del sexo masculino y 50 pacientes del sexo femenino con una variedad de convulsiones, donde a pesar de tener un diferencia de 3 pacientes respecto a nuestra investigación, los mismos reflejan una mayor cantidad de pacientes en el sexo masculino, que en el femenino.

Se analizaron los patrones de herencia de las variantes genéticas más frecuentes asociadas a epilepsia, y determinamos que se presentó el patrón de herencia autosómico dominante, seguido del patrón de autosómico recesivo y por último los patrones de herencia ligados al X; recesivo y dominante. Cabe destacar que el tamaño de la muestra es un eje fundamental para validar la frecuencia de estos patrones de herencia con respecto a otras investigaciones.

En tal sentido, el estudio de Dongfang Zou, et. al. la cual se tituló "Secuenciación del genoma de 320 niños chinos con epilepsia", los cuales resultaron tener el patrón de herencia autosómico dominante en 68 casos de 107 estudiados, con autosómico recesivo en 27 casos, ligado al X dominante en 10 casos y ligado al X recesivo en 2 casos, podemos observar que el patrón autosómico dominante es el más frecuente.

Nuestra investigación logró establecer la cigosidad de las variantes asociadas a epilepsia, en tal sentido nuestros hallazgos fueron consistentes con pacientes en estado heterocigoto, presentando un total de 105 casos de variantes, el homocigoto con 8 casos, y por último el hemocigoto con 1 caso.

En la revista *Epilepsia*, revista oficial de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. Krishna R Veeramah, Laurel Johnstone y colaboradores. En el año 2013, concluyeron que el 70% de sus pacientes presentaron heterocigosis y el 30% homocigosis. Lo que difiere de nuestro estudio, en donde el 92% de las variantes corresponden a heterocigosis y el 7% a homocigosis, además de que estos, no presentaron hemocigotos los cuales representan el 1% respectivamente en nuestra investigación.

En este estudio se identificó un conjunto de patologías y se logró obtener diagnósticos de variantes asociadas a epilepsia y observamos un gran número de variantes que se asocian a la misma patología (Ver Tabla 5) como lo son: ARHGEF15, CUX2, ATP1A2, CHD2, DYNC1H1, FARS2, FASN, FGF12, GABRA1, GABRB3, HCN1, NEDD4L, RYR3, SCN3A, SCN8A. Todas estas asociadas a la encefalopatía epiléptica infantil temprana.

Las encefalopatías del desarrollo y epilépticas resultaron presentar variantes como: WWOX SCN3A, FGF12, CUX2, CACNA1A, CYFIP2, FRRS1L, PACS2, SLC1A2, SPTAN1, WDR45.

Podemos comparar nuestros resultados con los del estudio publicado en la revista *NEUROL*, I. Herrera-Peco, V. Fernández-Millares y colaboradores, en el año 2009. Donde la epilepsia del lóbulo temporal fue la más frecuente, sin embargo, sus variantes encontradas difieren de las reportadas en nuestro estudio. En nuestra investigación dentro de las epilepsias lobulares identificamos CHRNA4, CHRNA2, ambas asociadas a epilepsia nocturna del lóbulo frontal, así como las variantes LGI1, RELN asociadas a epilepsia del lóbulo temporal lateral.

Encontramos en nuestros hallazgos diferentes variantes de herencia familiar, focal y febriles como; DEPDC5, NPRL3 ambas asociadas a epilepsia focal familiar con focos variables y a epilepsia focal con focos variables, y dentro de las neonatales KCNQ3, SCN2A, ambas variantes asociadas a convulsiones neonatales infantiles familiares benignas, y a su vez las variantes SCN1A, SCN9A asociadas a epilepsia genética con convulsiones febriles.

En el marco de estudio de las epilepsias mioclónicas encontramos las variantes SLC6A1 asociada a epilepsia mioclónica-atónica y KCTD7 asociada a epilepsia mioclónica progresiva, contrastando con el estudio publicado en la revista *BRAIN* de la Universidad de Oxford. Dongfang Zou, † Lin Wang † y colaboradores, los cuales reportaron epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas asociada a la variante ITPR1 y encefalopatía mioclónica precoz asociada a la variante EEF1A2.

Tal como el estudio publicado en la revista *The American Journal of Human Genetics*, donde el grupo Epi25 Collaborative, encontraron síndromes epilépticos poco frecuentes, diferentes a las variantes de nuestro estudio, las cuales fueron: NRXN1, TCF4 ambas asociadas a síndrome de Pitt-Hopkins, EHMT1 asociada a síndrome de Kleefstra y SMARCD1 asociada a Síndrome de Coffin-Siris tipo 1.

Nuestros hallazgos también reportaron las variantes; GCDH asociada Acidemia glutárica tipo 1, GFAP asociada a enfermedad de Alexander, HRAS síndrome de Costello. A su vez las variantes, KANSL1 síndrome de Koolen de Vries, KCNMA1 asociada a epilepsia generalizada y discinesia paroxística y SLC9A6 asociada a síndrome de Christianson.

También se identificaron otras variantes asociadas a síndromes genéticos tales como: CDK13 asociada a trastorno relacionado con CDK13, MTOR asociada a síndrome de Smith-Kingsmore, ATP6AP2 Discapacidad intelectual con epilepsia. De igual forma se identificó la variante CDKL5 asociada a Síndrome de West.

Identificamos variantes genéticas asociadas a patologías tales como síndrome de Rett, síndrome de Alpers - Huttenlocher, síndrome de Smith-Magenis, epilepsia generalizada idiopática, síndrome de Kohlschütter, síndrome de Luscan-Lumish y a esclerosis tuberosa tipo 2.

Nuestros diagnósticos difieren a grandes rasgos con los resultados del estudio publicado por Dongfang Zou, et. al, donde los mismos identificaron diagnósticos y variantes asociadas a epilepsia tales como: Síndrome de West asociado a las variantes PFAH1B1, UBA5, SUOX, DCX, DEPDC5, GNAO1, HCN1, KCNH1, KCNQ2, PRKCG, TSC2, WDR45 y WWOX.

Los mismos también identificaron los diagnósticos de esclerosis tuberosa asociada a las variantes TSC1 y TSC2, síndrome de Dravet asociado a la variante SCN1A, síndrome de Ohtahara asociado a las variantes ABAT, CDKL5, GNAO1, KCNT1, STXBP1, entre otras variantes. Sin embargo, en la comparación con nuestro estudio, su investigación solo coincidió en el diagnóstico de esclerosis tuberosa asociado a la variante TSC2.

CONCLUSIONES

Luego de realizar la recolección de datos, la tabulación, el análisis y discusión de los resultados, se procede a presentar las siguientes conclusiones:

La mayor frecuencia determinada de variantes genéticas asociadas a epilepsia por el servicio de genética médica del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza en el período agosto 2018 - agosto 2021, corresponde a la variante ARHGEF15.

De acuerdo a los pacientes estudiados, la edad más frecuente en que se presentó una variante genética asociada a epilepsia, fue a los 3 años de edad.

Luego de analizar el porcentaje de masculinos y femeninos estudiados en la presente investigación, se identificó que el sexo femenino, es el más frecuente.

Nuestra investigación arrojó que el patrón de herencia autosómico dominante, presentó el mayor número de casos, seguido por el patrón autosómico recesivo, y por último los patrones ligados al X; dominante y recesivo.

Una vez establecida la cigosidad de las variantes asociadas a epilepsia de nuestro estudio, se demostró que los pacientes heterocigotos presentan un mayor número de casos, seguido por los homocigotos y posteriormente el hemocigoto.

Al finalizar nuestra investigación identificamos los síndromes epilépticos y los síndromes genéticos asociados a epilepsia de cada variante, en los pacientes estudiados.

Recommendations

Nuestras recomendaciones son:

- A las instituciones sanitarias de la República Dominicana, exhortamos a que, continúen profundizando en este estudio, y así mejorar la atención a pacientes con epilepsia.
- Recomendamos al Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza, a que siga promoviendo investigaciones en genética médica y en pacientes con epilepsia.
- Resaltamos la importancia de concientizar, para que se continúe fortaleciendo en estudiantes y profesores de las facultades de medicina de la República Dominicana, la investigación en genética médica.
- Incentivar a la población médica en general, sobre la importancia de estos estudios, tanto en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con epilepsia.

Contribuciones

Dr. Katlin De La Rosa Pueriet, MD. PhD. Gerente del Servicio de Genética Médica del Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza, director médico, Instituto ChromoMED.

Dr. Leandro Germán Wilmot, MD. MPH. PhD. Profesor de Salud Pública y Salud Global, Escuela de Posgrado, Universidad Central del Este, director de Acreditaciones Internacionales.

Dr. Goldny Alejandro Mills, MD. MPH. Profesor de Epidemiología de la Universidad Central del Este y de profesor de "Global Health in Social Work and the Social Sciences of Michigan State University".

REFERENCIAS

- [1] Centro de prensa/Notas descriptivas. 20 de junio de 2019. Epilepsia. WHO. Internet: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- [2] I. Herrera-Peco A, V. Fernández-Millares C, J. Pastor B, V. Hernando-Requejo D, R.G. Sola A, C. Alonso-Cerezo. (2009). Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal, REV NEUROL 2009; 49 (10): 541-546. Internet: <https://neurorgs.net/wp-content/uploads/Investigacion/cirugia-epilepsia/anatomopatologicos/factores-geneticos-epilepsia-del-lobulo-temporal.pdf>
- [3] Jie Wang B, Zhi-Jian Lina B, Liu Liua B, Hai-Qing Xua, B. C, Yi-Wu Shia B, Yong-Hong Yia B, Na Hea B, Wei-Ping Liao A. (2017). Epilepsy-associated genes. *Seizure*. 44 (2017) 11–20. Internet: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(16\)30298-9/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(16)30298-9/fulltext)
- [4] Epi25 Collaborative. (2019). Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies: A Whole-Exome Sequencing Study of 17,606 Individuals. *The American Journal of Human Genetics*. 105, 267–282. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6698801/pdf/main.pdf>
- [5] So Lee, Natalya Karp, Eugenio Zapata-Aldana, Bekim Sadikovic, Ping Yang, Tugce B Balci, Asuri N Prasad. (2021). Genetic Testing in Children with Epilepsy: Report of a Single-Center Experience, *Canadian Journal of Neurological Sciences*, Vol. 48, pp. 233 – 244. Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741404/>
- [6] Krishna R. Veeramah, Laurel Johnstone, Tatiana M. Karafet, Daniel Wolf, Ryan Sprissler, John Salogiannis, Asa Barth-Maron, Michael E. Greenberg, Till Stuhlmann, Stefanie Weinert, Thomas J. Jentsch, Marjorie Pazzi, Linda L. Restifo, Dinesh Talwar, Robert P. Erickson, Michael F. Hammer. (2013). Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. Vol. 54, Pp. 1270-1281. Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647072/>
- [7] Tiejia J, Jia G, Lihua J, Lu X, Congying Z, Xiaojun S, Yaping S, Weiyue G, Xiaohong K, Ying Y, and Feng Gao. (2021). Application of Trio-Whole Exome Sequencing in Genetic Diagnosis and Therapy in Chinese Children with Epilepsy. Vol. 14, Pp, 1-12. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417468/pdf/fnmol-14-699574.pdf>
- [8] Dongfang Zou, Lin Wang, Jianxiang Liao, Hongdou Xiao, Jing Duan, Tongda Zhang, Jianbiao Li, Zhenzhen Yin, Jing Zhou, Haisheng Yan, Yushan Huang, Nianji Zhan, Ying Yang, Jingyu Ye, Fang Chen, Shida Zhu, Feiqiu Wen, Jian Guo. (2021). Genome sequencing of 320 Chinese children with epilepsy: a clinical and molecular study. *Oxford University Press BRAIN COMMUNICATIONS*. Internet: <https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awab233/6305829>
- [9] Weber YG, et. al., (2017). The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn*. VOL. 17:739-50, Internet: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737159.2017.1335598?journalCode=iero20>
- [10] Sue Richards, et. al., (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. VOL 17, Pp. 405-424. Internet: <https://www.nature.com/articles/gim201530.pdf>
- [11] Gregory Costainab, Dawn Cordeiroa, Diana Matviychukac, Saa-det Mercimek-Andrews. (2019). Clinical Application of Targeted Next-Generation Sequencing Panels and Whole Exome Sequencing in Childhood Epilepsy. *Neuroscience*. Volume 418, Pp. 291-310. Internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030645221930572X?via%3Dihub>
- [12] Michelle Demos, et. al., (2019). Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy. *Front Neurol*; 10:434. Internet: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00434/full>
- [13] Butler KM, da Silva C, Alexander JJ, Hegde M, and Escayg A. (2017). Diagnostic Yield From 339 Epilepsy Patients Screened on a Clinical Gene Panel. *Pediatr Neurol*. VOL. 77, Pp. 61-66. Internet: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(17\)30519-2/fulltext#%20](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(17)30519-2/fulltext#%20)
- [14] Helbig KL, Hagman KDF, Shinde DN, et al. (2016). Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*. VOL. 77, Pp. 61-66. Internet: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(17\)30519-2/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(17)30519-2/fulltext)
- [15] Piero Perucca, Melanie Bahlo, and Samuel F. Berkovic. (2020). The Genetics of Epilepsy. *The Annual Review of Genomics and Human Genetics*. Pp. 205-232. Internet: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-genom-120219-074937>
- [16] Malavika Hebbar, Heather C. Mefford. (2020). Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing. *F1000Research 2020*, VOL 185, Pp. 1-9. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076331/pdf/f1000research-9-23530.pdf>
- [17] Anne T Berg, et. al., (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. VOL 51: 676–85. Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20196795/>
- [18] Dunn P, Albury CL, Maksemous N, et al.: Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. *Front Genet*; VOL 9: 20. Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- [19] Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, et al. (2016). Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*. VOL 18: 898–905. Internet: <https://www.nature.com/articles/gim2015186>
- [20] Myers CT, Mefford HC. (2015). Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med*. VOL 7: 91. Internet: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-015-0214-7>

- [21] Martin HC, Kim GE, Pagnamenta AT, et al. (2014). Clinical whole-genome sequencing in severe early-onset epilepsy reveals new genes and improves molecular diagnosis. *Hum Mol Genet*. VOL 23 :3200–11. Internet: <https://academic.oup.com/hmg/article/23/12/3200/697186>
- [22] Instituto Nacional del Cáncer. (s.f). Variante. Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Internet: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/variante>
- [23] Frecuencia. (s.f). Diccionario de la lengua española. Recuperado de: Internet: <https://dle.rae.es/frecuencia>
- [24] Genetic Alliance. 2009. Cómo entender la genética: una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio. VOL 1:79-80. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132213/>
- [25] National Human Genome Research Institute. 2022. Heterocigoto. Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Internet: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Heterocigoto>
- [26] National Human Genome Research Institute. 2022. Gen. Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Internet: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>
- [27] National Human Genome Research Institute. 2022. Homocigoto. Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. Internet: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Homocigoto>
- [28] Sexo. (s.f). Diccionario de la lengua española. Recuperado de: Internet: <https://dle.rae.es/sexo>
- [29] Organización Mundial de la Salud. 2010. La salud sexual y su relación con la salud reproductiva: un enfoque operativo. VOL 1: 3. Internet: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274656/9789243512884-spa.pdf>
- [30] Orphanet. 2014. Encefalopatía epiléptica de la infancia temprana. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. t Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=1934
- [31] Centro de estudios genéticos ATG Medical. (s.f). Epilepsias. Centro de estudios genéticos ATG Medical. Internet: <https://www.atgmedical.es/diagnostico/neurologia/epilepsias-encefalopatias>
- [32] Orphanet. 2019. Epilepsia hipermotora asociada al sueño autosómica dominante. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=98784
- [33] Orphanet. 2021. Encefalopatía epiléptica y del desarrollo asociada al gen SYNGAP1. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=544254
- [34] Orphanet. 2007. Síndrome de espasmos infantiles. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=894&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Epilepsie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=West-Syndrom-BNS-Epilepsie-&title=West-Syndrom-BNS-Epilepsie-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=894&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Epilepsie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=West-Syndrom-BNS-Epilepsie-&title=West-Syndrom-BNS-Epilepsie-&search=Disease_Search_Simple)
- [35] Orphanet. 2016. Epilepsia focal familiar con focos variables. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=98820
- [36] Orphanet. 2013. Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=3564&MISSING%20CONTENT=Academia-glutarica--tipo-1&search=Disease_Search_Simple&title=Academia-glutarica--tipo-1
- [37] Orphanet. 2007. Síndrome de epilepsia generalizada-discinesia paroxística. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=11163&MISSING%20CONTENT=Epilepsia-generalizada---discinesia-parox-stica&search=Disease_Search_Simple&title=Epilepsia%20generalizada%20-%20discinesia%20parox%EDstica
- [38] Orphanet. (s.f). Convulsiones benignas del neonato-lactante familiares. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=140927
- [39] Marco A. J. Vasquez-Baiocchi, Jorge G. Burneo. 2020. Epilepsias mioclónicas progresivas. *Rev Neuropsiquiatr*. VOL 83(4):257-268. Internet: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3891/4410>
- [40] Orphanet. (s.f). Epilepsia familiar del lóbulo temporal. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=98819
- [41] Orphanet. 2014. Epilepsia generalizada con crisis febriles plus. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=36387&Ing=ES
- [42] Orphanet. 2014. Epilepsia mioclónica astática. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=1942
- [43] Orphanet. 2021. Complejo esclerosis tuberosa. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=805
- [44] National Library of Medicine. 2019. CDK13-Related Disorder. National Institutes of Health U. S. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536784/>
- [45] Orphanet. (s.f). Síndrome de microcefalia-discapacidad intelectual-trastorno del neurodesarrollo-tórax pequeño. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=23733&MISSING%20CONTENT=Macrocephaly-intellectual-disability-neurodevelopmental-disorder-small-thorax-syndrome&search=Disease_Search_Simple&title=Macrocephaly-intellectual%20disability-neurodevelopmental%20disorder-small%20thorax%20syndrome

- [46] Orphanet. 2021. Síndrome de Kleefstra. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=261494
- [47] Orphanet. 2013. Enfermedad de Alexander. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=58&Lng=ES
- [48] Orphanet. 2019. Síndrome de Costello. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=es&Expert=3071
- [49] Orphanet. 2019. Síndrome de Koolen-De Vries. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=es&Expert=96169
- [50] Orphanet. 2021. Síndrome de Rett. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=es&Expert=778
- [51] Orphanet. 2020. Síndrome de Christianson. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=85278
- [52] Orphanet. 2020. Síndrome de Pitt Hopkins. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2896
- [53] Orphanet. 2012. Síndrome de Alpers-Huttenlocher. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=726
- [54] Orphanet. 2011. Síndrome de Smith-Magenis. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=819
- [55] Orphanet. 2021. Amelocerebrohypohidrotic syndrome. Portal de información de Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos. Internet: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=EN&data_id=1198&Disease_Disease_Search_disease-Group=Kohlschutter-Tonz-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Amelocerebrohypohidrotic-syndrome&title=Amelocerebrohypohidrotic%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Lng=EN&data_id=1198&Disease_Disease_Search_disease-Group=Kohlschutter-Tonz-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Amelocerebrohypohidrotic-syndrome&title=Amelocerebrohypohidrotic%20syndrome&search=Disease_Search_Simple)
- [56] National Library of Medicine. 2015. Luscan-Lumish syndrome. National Institutes of Health U. S. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C4085873/>
- [57] Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza. (s.f). Historia. Recuperado de Internet: <http://hospitalhugomendoza.gob.do/historia/>