



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES,
ESTUDIO OBSERVACIONAL

GENETIC ETIOLOGY OF EPILEPSY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS,
OBSERVATIONAL STUDY

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA

HELGA DE LOS ANGELES MUÑOZ CISNEROS

ASESORA

ALICIA ELENA DIAZ KUAN

CO-ASESORES

ROSENDO DANIEL GUILLEN PINTO

KETTY VERONICA DOLORES CERNA

LIMA – PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Doctor Emilio Andres Cabello Morales

Vocal: Doctora Sandra Cecilia Rado Peralta

Secretario: Doctor Elmer Hans Zapata Yarleque

Fecha de Sustentación: 11 de marzo de 2024

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESORA

Doctora Alicia Elena Diaz Kuan

Departamento Académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo

ORCID: 0009-0000-9278-1542

CO-ASESOR

Doctor Rosendo Daniel Guillen Pinto

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0003-0412-3350

CO-ASESORA

Doctora Ketty Dolores Cerna

Departamento Académico de Estadística, Demografía y Ciencias Sociales

ORCID: 0000-0002-4369-8731

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mi familia y amistades, quienes fueron mi soporte emocional en el desarrollo y culminación de tan esperada investigación. Especialmente a mi madre Janett, mi padre Marco y mis hermanos César y Bastian. Los amo con todo mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mis asesores, la doctora Alicia Diaz, el doctor Daniel Guillen y la doctora Ketty Dolores por su paciente y amable guía durante el proceso de un trabajo que ha sido desafiante y satisfactorio. Ha sido un placer trabajar al lado de los mejores profesionales en sus especialidades.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

La autora declara no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES, ESTUDIO OBSERVACIONAL

ORIGINALITY REPORT

4%	4%	0%	1%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Student Paper	1%
2	burjcdigital.urjc.es Internet Source	<1%
3	www.nutricionhospitalaria.org Internet Source	<1%
4	www.medigraphic.com Internet Source	<1%
5	go.gale.com Internet Source	<1%
6	pesquisa.bvsalud.org Internet Source	<1%
7	revistas.uned.es Internet Source	<1%
8	search.scielo.org Internet Source	<1%

www.actagastro.org

TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	2
a.	OBJETIVO PRINCIPAL	2
b.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	2
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	3
IV.	RESULTADOS	7
V.	DISCUSIÓN	9
VI.	CONCLUSIONES	13
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14
VIII.	TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	17

RESUMEN

Antecedente: La etiología genética es muy frecuente en niños epilépticos sin lesiones cerebrales. Sin embargo, aún hay pocos estudios en Latinoamérica. **Objetivo:** Describir la frecuencia de la etiología genética en niños con epilepsia no sintomática, determinar la frecuencia de las mutaciones, los tipos según número de copias, sus variaciones según edad y género, la comorbilidad clínica y los antecedentes familiares. **Material y método:** Estudio observacional, realizado en un centro de referencia en Lima. Criterios de inclusión fueron edad menor de 18 años, disponer una historia clínica genética, evaluación neurológica, diagnóstico de epilepsia. Los criterios de exclusión fueron tener causa estructural que origina la epilepsia, ser parte de un síndrome o una enfermedad que incluye crisis epilépticas, falta de un examen genético molecular. **Resultados:** Fueron revisadas 7257 historias, seleccionados 112 casos y quedaron incluidos 77. Se obtuvieron resultados normales en 5.2% (4/77), variantes de significado incierto en 53.3% (41/77) y variantes patogénicas o probablemente patogénicas en 41.5% (32/77). **Conclusiones:** La etiología genética en epilepsia en niños fue frecuente, la causa patogénica más común fue la mutación SCN1A, las variantes más frecuentes fueron las de significado incierto. Será necesario realizar más investigaciones por tipo de mutación, tipos de epilepsia y un seguimiento de la evolución clínica de los niños con epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia, genética, niños.

SUMMARY

Background: Genetic etiology is very frequent among patients with epilepsy without brain injury. Even though, there is lack of information in Latin American region.

Objectives: To describe the frequency of genetic mutations in children with non-symptomatic epilepsy, to determine the frequency of the mutations, the variants depending to the age and gender, the types of mutation depending on the variants copy number, the comorbidities, and the family history of epilepsy. **Material and methods:**

This observational study was made in a reference center in Lima. The inclusion criteria were younger age than 18, having a genetic medical record, neurologic evaluation, having the diagnosis of epilepsy. Exclusion criteria were having brain injury that causes epilepsy, to be part of a syndrome or a disease that includes seizures, not having a molecular genetic test. **Results:** 7257 medical records were revised, 112 of them were selected and 77 were included. Between them 5.2% (4/77) of the cases had normal results, 53.3% (41/77) of the cases had variants of uncertain significance and 41.5% (32/77) of the cases had pathogenic or likely pathogenic variants. **Conclusions:** the genetic etiology among children was frequent, the most common pathogenic cause was SCN1A, and the most common type of mutation were the variants of uncertain significance. It's needed further research according to the type of mutation and their clinical correlation, and the follow up of the clinical course of children with epilepsy.

Key words: Epilepsy, genetics, children.

I.INTRODUCCIÓN

La epilepsia en niños es la enfermedad neurológica crónica más común de la niñez, con una prevalencia de 3.4 a 8 por mil habitantes (1). La mayor incidencia se registra en pacientes menores de 5 años, con un pico de incidencia en el primer año de vida, que disminuye a los 10 años (2).

En Latinoamérica, tenemos una prevalencia de epilepsia de 17.8 por cada mil personas, con una de las prevalencias más altas de la región en Perú con 11.9 por cada mil personas (3,4). Pese a ello, en nuestro país hay escasez de información sobre la caracterización clínica y epidemiológica de la epilepsia en niños (1).

Las mutaciones genéticas en niños son cambios en la secuencia del ADN, las cuales se han relacionado con la generación de epilepsia en general, así como en enfermedades específicas. En la actualidad son conocidos más de 500 genes asociados a enfermedades que causan epilepsia como uno de sus síntomas (20). En la búsqueda bibliográfica, no se encontraron estudios de causas genéticas de epilepsia en nuestro país o región, tampoco una caracterización de las mutaciones más frecuentes.

Conocer la mutación genética de un paciente con epilepsia, o disponer de su información genética en una base de datos que asegure su confidencialidad, puede llevar potencialmente a ajustar su manejo clínico y a una mejor comprensión de su pronóstico. Esto, según la investigación realizada alrededor de dicha mutación o mutaciones y, al mismo tiempo, debido a la naturaleza dinámica de los hallazgos genéticos que conlleva a realizar la determinación causal después de años de realizados los estudios (21). Con ello, se establece la relevancia de realizar exámenes genéticos en pacientes con epilepsia idiopática o no estructural para su evaluación (14, 15, 16).

II. OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir la frecuencia de las mutaciones genéticas según la patogenicidad relacionada a epilepsia no sintomática en niños y adolescentes atendidos en un centro de genética de referencia en Lima entre 2014 y 2022.

Objetivos secundarios

1. Describir la variación de la edad y género de acuerdo con el tipo de mutaciones genéticas.
2. Describir el tipo de mutación genética según el número de copias de las variantes.
3. Describir las comorbilidades.
4. Describir la historia familiar de epilepsia.

III.MATERIAL Y MÉTODOS

Población:

El presente estudio fue descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo. La población seleccionada fueron los pacientes niños y adolescentes con diagnóstico de epilepsia atendidos en un centro de referencia en Lima entre los años 2014 y 2022.

Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión fueron:

1. Edad menor de 18 años
2. Disponer una historia clínica genética
3. Evaluación neurológica
4. Diagnóstico de epilepsia

Los criterios de exclusión fueron:

1. Tener causa estructural que origina la epilepsia
2. Ser parte de un síndrome o una enfermedad que incluye crisis epilépticas
3. Falta de un examen genético molecular (gráfico 1).

Definición operacional de variables:

En la definición operacional de variables (anexo), estas fueron de tipo cualitativas nominales, de escala de medición nominal, que se definen operacionalmente según su presencia o ausencia en una sola medición al momento de revisar la historia clínica.

Se describieron variables según la clasificación de la secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés) en las siguientes, por tener una mayor relevancia clínica:

1. VP: Variante patogénica. Está determinada por un conjunto de evidencias que incluye a todos los casos estudiados que finalmente llevan a esta variante como única causante. Ciertas mutaciones como las mutaciones sin sentido, mutaciones del marco de lectura (frameshift), sitio de empalme canónico +/-1 o 2, en el codón inicial, en un único exón o deleciones multiexómicas suelen llevar a estas variantes.

2. VPP: Variante probablemente patogénica. Esta variante se observa en la frecuencia de una mutación en una población controlada o general. Suelen ser deleciones o inserciones dentro del marco de lectura, o la pérdida de la interrupción. Mientras más grande sea el segmento insertado o perdido, mayor es el riesgo de patogenicidad. También puede observarse en una nueva mutación missense que ocurre en la posición de otra mutación missense patogénica conocida.

3. VUS: Variante de significado incierto (VUS por sus siglas en inglés). Son variantes que no han sido reportadas en la literatura y por lo tanto no se conoce su significado patogénico. También son definidas de manera sistemática por la ACGG como variantes en las que hay criterios contradictorios para clasificarla como patogénica y benigna.

Se describieron también las variantes de acuerdo con el número de copias en:

1. CNV: variante del número de copias. Estas variantes describen un fenómeno molecular en el que una secuencia del genoma se repite, cuya longitud es mayor o igual a 1000 pares de bases y menor a 5 mega bases. En esta repetición puede haber pérdidas (deleciones) o ganancia (duplicaciones) de una secuencia.

2. SNV: variante de un solo nucleótido. Ocurre la sustitución de un nucleótido por otro, lo cual puede dar lugar a una variante patogénica según la posición en la que suceda en el aminoácido.

Se describió la etapa de aparición de la primera crisis epiléptica de acuerdo con la clasificación de la OMS, en las siguientes:

1. Neonatal: desde el nacimiento hasta los 28 días de vida.
2. Lactancia: periodo comprendido posterior al día 28 de vida hasta los 2 años.
3. Niñez: desde la edad de 2 años hasta los 10 años.
4. Adolescencia: desde los 10 hasta los 19 años.

Se describió la comorbilidad de acuerdo con lo siguiente:

1. Epilepsia sin comorbilidades
2. Epilepsia con retraso del desarrollo simple: Está implicada solo un área del desarrollo, la cual puede ser motora, del lenguaje, cognitiva o social.
3. Epilepsia con retraso del desarrollo complejo: Está implicada una o más áreas del desarrollo.
4. Epilepsia con trastorno del desarrollo: limitación del funcionamiento en una o más áreas del desarrollo.

También se describió la presencia de historia familiar patológica

Procedimiento:

El procedimiento consistió en la búsqueda de casos de pacientes con diagnóstico de epilepsia como motivo de consulta. Se verificó que en las historias se cumplan los criterios de inclusión. Se extrajo de las historias la edad de la primera crisis, la descripción del cuadro clínico, antecedentes familiares, y los hallazgos de los exámenes genéticos en una primera ficha. Luego, la información fue colocada en una matriz de base de datos en el programa Excel. Se asignó a cada historia clínica un código de identificación independiente que ayudó a mantener el anonimato de los pacientes. A

esta base de datos únicamente pudieron acceder los investigadores que figuran como autores de este estudio.

Aspectos éticos:

Este proyecto fue presentado ante el Comité de Ética del Instituto de Genética Médica y al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su revisión y aprobación. Al ser un estudio observacional retrospectivo, no fue necesario solicitar un consentimiento informado a los pacientes. Los participantes del estudio fueron nombrados por códigos para asegurar la confidencialidad de sus datos. La bibliografía utilizada se respaldó en bases de datos confiables de reputación internacional mediante métodos científicos aceptados, con información peruana y extranjera. En el presente estudio se seleccionaron las historias clínicas de manera equitativa, únicamente utilizando los criterios de inclusión y exclusión para tal objetivo. Se protegieron los datos de las historias clínicas mediante la asignación de códigos a cada una de ellas. En este estudio no aplicó la relación riesgo beneficio.

Análisis de datos:

Se utilizó un análisis estadístico de tipo descriptivo. Se reportaron las variables cualitativas usando el porcentaje. Se describió la cantidad total de casos de epilepsia identificados durante el periodo de tiempo propuesto, y la fracción de estos que son causados por variables patogénicas, probablemente patogénicas y VUS dentro de tablas en Excel 2019 (v19.0). Se analizaron los datos y se representaron mediante gráficos y tablas que fueron generados en STATA 17.

IV.RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 2014 a 2022, fueron revisadas 7256 historias clínicas físicas. De ellas, fueron seleccionados 112 (100%) casos y fueron excluidas 35 casos, 11 por ser casos de síndromes congénitos, 10 por tener alteraciones estructurales del cerebro y 14 por no tener examen molecular (gráfico 1).

En los resultados de los exámenes genéticos se halló 5.2% (4/77) con resultados genéticos normales, 53.9% (41/77) con variantes de significado incierto y 41.5% (32/77) con variantes genéticas como causantes del cuadro de epilepsia, de las cuales 9 fueron variantes probablemente patogénicas y 23 fueron variantes patogénicas (Gráfico 2).

El periodo neonatal correspondió al 11.7% (9/77), se encontraron 44.4% (4/9) causas genéticas, 55.5% (5/9) obtuvo variantes de significado incierto y ningún neonato tuvo resultados normales. Los lactantes representaron el 49.3% (38/77), entre ellos se halló causas genéticas en el 50% (19/38), 44.7% (17/38) correspondieron a variantes de significado incierto, y 5.3% (2/38) resultados normales. El periodo niñez estuvo conformado por el 32.5% (25/77), entre ellos 28% (7/25) correspondieron a causas genéticas, 64% (16/25) correspondió a variantes de significado incierto y 8% (2/25) obtuvo un resultado normal. La etapa adolescencia representó el 6.49% (5/77), entre ellos se encontró 40% (2/5) con resultados genéticos, 60% (3/5) con variantes de significado incierto y ninguno con resultado normal (tabla 1). Del total de las 77 historias clínicas incluidas en el estudio, 57.14% (44/77) correspondió a pacientes femeninas y 42.85% (33/77) a pacientes masculinos.

Las 32 variantes genéticas encontradas en el estudio fueron clasificadas en variantes del número de copias (CNV) las cuales representaron el 18.7% (6/32) y las variantes de un

solo nucleótido (SNV) correspondieron al 81.2% (26/32), las cuales se describen en el gráfico 3.

Respecto a las manifestaciones clínicas, se encontró epilepsia sin comorbilidades neurológicas en 62.3% (48/77), en 12.9% (10/77) hubo retraso del desarrollo simple, en 9.1% (7/77) hubo retraso del desarrollo complejo y en 15.6% (12/77) hubo trastorno del desarrollo (Gráfico 4).

Solo 10.4% (8/77) tuvo antecedente familiar de epilepsia (gráfico 5), de los cuales 62.5% (5/8) presentaron variantes de significado incierto, 25% (2/8) tuvieron hallazgos de variantes patogénicas y 12.5% (1/8) obtuvo resultado genético normal.

V.DISCUSIÓN

Hay poca información sobre las causas genéticas de epilepsia en población pediátrica en Perú y en Latinoamérica. Pese a ser una condición que tiene importantes consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (6).

Los hallazgos de variantes de significado incierto fueron los más numerosos. Las VUS pertenecen a una clasificación propuesta para los resultados de la secuenciación de nueva generación, definidas como variantes que no han sido reportadas en la literatura y que por lo tanto no se conoce su significado patogénico (8). También están definidas como variantes en las que hay criterios contradictorios para clasificarla como patogénica y benigna. Nuestros hallazgos son similares a los de otros contextos socioculturales, en los cuales se presentan variantes de significado incierto en una proporción similar a la hallada en el presente estudio (19). Este resultado puede deberse a que no se cuenta con suficientes investigaciones descriptivas en torno a estas alteraciones. Se conoce que la búsqueda de su significado se dirige a mejorar la aproximación clínica y terapéutica, tal es el caso del campo oncológico, en el que ha habido esfuerzos dirigidos a descifrar las VUS, con lo cual se ha conseguido reclasificar algunas variantes en cáncer (9).

El grupo más numeroso de pacientes fueron los lactantes, en quienes hubo más hallazgos de causantes genéticas y, según la literatura, el pico de incidencia de epilepsia en población pediátrica se registra en el primer año de edad (2). En los grupos de adolescentes y neonatos no hubo pacientes con resultados normales.

Se pudo observar más casos de pacientes femeninas que de pacientes masculinos, lo cual no representó una diferencia significativa en la frecuencia de aparición de epilepsia

según el género. Ello difiere de otros estudios realizados en población adulta con epilepsia, los cuales abarcaron más participantes, en ellos se halló una tendencia mayor de epilepsia en hombres que en mujeres (7).

De acuerdo con el tipo de mutación según el número de copias de las variantes, hubo más variantes de un solo nucleótido que variantes en el número de copias. Las SNV pueden considerarse comunes y objetivos de estudio y son candidatas para explicar los mecanismos de epilepsia resistente al tratamiento en países vecinos como Brasil, pues han sido descritas como posibles dianas de tratamiento (10). Aun así, las variantes del número de copias (CNV) también han sido reportadas como contribuyentes importantes de epilepsia y, en el presente estudio se observaron resultados únicos, por lo cual es necesario incluirlas en la búsqueda del diagnóstico etiológico de este cuadro en los pacientes (11). Entre los resultados de SNV, se presentaron con mayor frecuencia SCN1A, PRRT2 y KCNQ2. La herencia de las alteraciones en SCN1A es autosómica dominante y muchas veces los cuadros epilépticos pueden deberse a apariciones *de novo* de las variantes patogénicas de este gen. El fenotipo de crisis convulsivas ocasionadas por mutaciones en SCN1A es variable entre individuos, inclusive en una misma familia, que puede dar desde convulsiones febriles que no son parte de epilepsia hasta cuadros clínicos complejos como el síndrome de Dravet (5). La incidencia de esta variante, hallada en un reciente estudio poblacional realizado en Reino Unido, es de 1/12200 (12). Hasta el año 2005, era considerada como la mutación más importante relacionada a epilepsia, sin embargo, hoy en día, se ha observado como la segunda causa más frecuente. Así, se presentó como primera causa de crisis convulsivas la alteración PRRT2, con una incidencia de 1/9970. Esta variante puede considerarse como relativamente común en la población, y cuya manifestación clínica más observada fue

epilepsia infantil autolimitada con una edad de aparición que oscila entre los 6 y 7 meses de edad. Además, los pacientes con epilepsia con este fenotipo presentaron un mejor pronóstico y respuesta a fármacos anticonvulsivantes, por lo cual su neurodesarrollo mejoró en el tiempo con el tratamiento adecuado. Respecto a KCNQ2, la incidencia poblacional de esta variante es de 1/17000 nacidos vivos, con lo cual es la tercera variante más frecuente a nivel poblacional. El fenotipo derivado de esta variante abarca encefalopatía epiléptica, del desarrollo infantil temprano y convulsiones neonatales autolimitadas, los cuales no se correlacionan con la herencia. El nivel de compromiso del neurodesarrollo, sin embargo, tuvo mayor severidad en aquellos pacientes con variantes missense *de novo* y, la edad de aparición ha sido descrita con un pico en los primeros 7 días de nacimiento. Respecto al hallazgo de TSC1, las mutaciones en dicho gen dan lugar a esclerosis tuberosa, la cual suele ser diagnosticada por las manifestaciones clínicas, y parte de su espectro involucra alteraciones neurológicas, tales como epilepsia, y discapacidad intelectual. Su prevalencia es de 1 en 6000, la cual es más elevada que la hallada en el estudio.

La manifestación clínica más frecuente fue epilepsia sin comorbilidades, lo cual muestra que la única manifestación clínica que presentaron los pacientes en algún momento de sus vidas hasta la visita médica fueron las crisis convulsivas, en ausencia de retraso del desarrollo o trastornos de este. En contraste con los hallazgos, según la literatura, el 25% de los pacientes con epilepsia tienen discapacidad intelectual y aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con epilepsia desarrollan comorbilidades neuropsiquiátricas (2, 17).

Solo 8 pacientes presentaron familiares con epilepsia, de quienes solo 2 tuvieron resultados de variantes patogénicas, lo cual correlaciona con el hallazgo de que las alteraciones genéticas en epilepsia en niños suelen presentarse *de novo* (18).

Una de las fortalezas de este trabajo es que se dispone de exámenes diagnósticos de alta calidad. Corresponde a 9 años consecutivos del análisis de esta población, en los cuales hubo constante actualización sobre el estado de patogenicidad de las variantes genéticas de cada caso. Además, cuenta con la opinión de expertos en diferentes campos.

Entre las limitaciones del estudio, se encuentra el hecho de que es una investigación de tipo observacional.

VI.CONCLUSIONES

Las VUS fueron el tipo de mutación más frecuente en el presente trabajo. Los lactantes fueron el grupo poblacional más numeroso y en el que hubo una mayor cantidad de hallazgos genéticos patogénicos. No hubo una diferencia estadísticamente significativa respecto al género. Las SNV fueron halladas en una cantidad importante en la población estudiada, a predominio de SCN1A, PRRT2 y KCNQ2. Cada una de las CNV fue única. La manifestación clínica más frecuente fue epilepsia sin comorbilidades y el antecedente familiar de epilepsia no fue estadísticamente relevante.

Finalmente, en población pediátrica es preciso mantener un alto nivel de sospecha de que el cuadro de epilepsia de los pacientes puede ser ocasionado por variantes genéticas. Para ello, es importante realizar las interconsultas y exámenes necesarios que ayuden a establecer un panorama completo de lo que ocurre y ocurrirá con el paciente, para obtener mejores aproximaciones terapéuticas y de pronóstico, además de conocer el riesgo de reincidencia en familiares. Es imprescindible realizar más investigaciones en torno a este tema.

VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guillén–Pinto D, Gonzales C, Vidal W, Santivañez C, Vila J, Juárez T et al. Epilepsia en niños atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, Perú, 2010- 2016. *Revista de Neuro-Psiquiatria*. 2019;81(4):217.
2. Fine A, Wirrell E. Seizures in Children. *Pediatrics In Review*. 2020;41(7):321-347.
3. Noriega-Morales G, Shkurovich-Bialik P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2020;65(3):224-232.
4. Burneo J, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*. 2005;66(1-3):63-74
5. Symonds J, Zuberi S, Stewart K, McLellan A, O’Regan M, MacLeod S et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019;142(8):2303-2318.
6. Dagar A, Falcone T. Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Curr Psychiatry Rep*. 2020; 22 (12): 77.
7. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88 (3): 296-303.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. 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. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405-424

9. Federici G, Soddu S. Variants of uncertain significance in the era of high-throughput genome sequencing: a lesson from breast and ovary cancers. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 4 de marzo de 2020;39(1):46.
10. Boschiero MN, Camporeze B, Santos JS dos, Costa LB da, Bonafé GA, Queiroz L de S, et al. The single nucleotide variant n.60G>C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 1 de mayo de 2020;162:106305.
11. Coppola A, Cellini E, Stamberger H, Saarentaus E, Cetica V, Lal D, et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus. *Epilepsia*. abril de 2019;60(4):689
12. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. agosto de 2019;142(8):2303-18.
13. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Early pediatric antiepileptic drug nonadherence is related to lower long-term seizure freedom. *Neurology*. 25 de febrero de 2014;82(8):671-3.
14. Turner T, Zourray C, Schorge S, Lignani G. Recent advances in gene therapy for neurodevelopmental disorders with epilepsy. *J Neurochem*. 2021; 157(2): 229-262
15. Löscher W, Potschka H, Sisodiya S, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020; 72(3): 606-638.
16. Striano P, Minassian B. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2020; 17(2): 609-615.

17. Thompson P, Jahanshad N, Ching C, Salminen L, Thomopoulos S, Bright J et al. ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 100.
18. Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, Vasoli VM, Hauser WA, Buchhalter JR. Accuracy of family history information on epilepsy and other seizure disorders. *Neurology*. 25 de enero de 2011;76(4):390-6.
19. Koh HY, Smith L, Wiltout KN, Podury A, Chourasia N, D’Gama AM, et al. Utility of Exome Sequencing for Diagnosis in Unexplained Pediatric-Onset Epilepsy. *JAMA Netw Open*. 20 de julio de 2023;6(7):e2324380.
20. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien T. et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018, 4 (18024).
21. Rohtus A, Olson H, Smith L, Keith L, El Achkar C, Taylor A et al. Genetic diagnoses in epilepsy: The impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort. *Epilepsia*. 2020; 61(2): 249-258.

VIII.TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Gráfico 1: Flujograma de la ejecución del proyecto

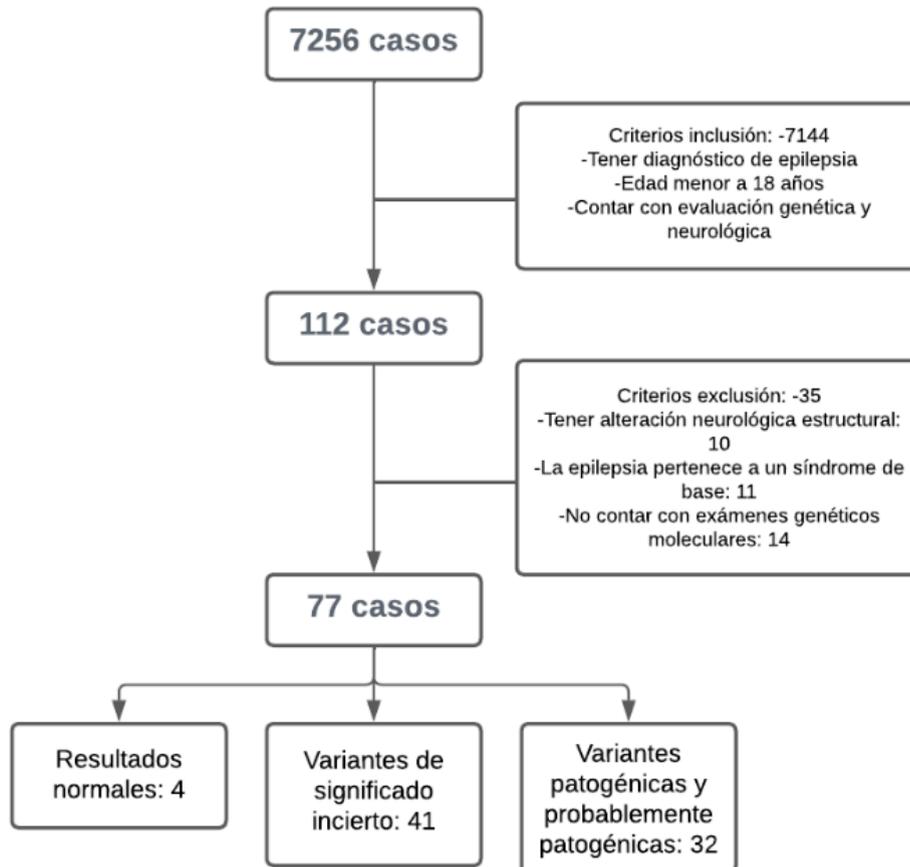
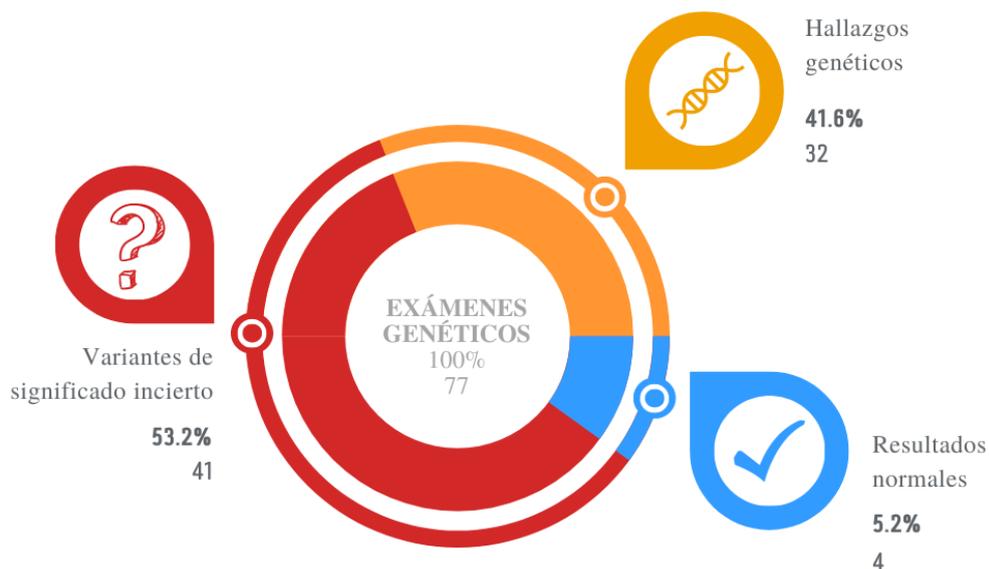


Gráfico 2. Distribución del tipo de mutación genética en un centro de genética de referencia en Lima entre 2014 y 2022.



Gráfica 3: Distribución de las variantes del número de copias y las variantes de un solo nucleótido en un centro de genética de referencia en Lima entre 2014 y 2022.

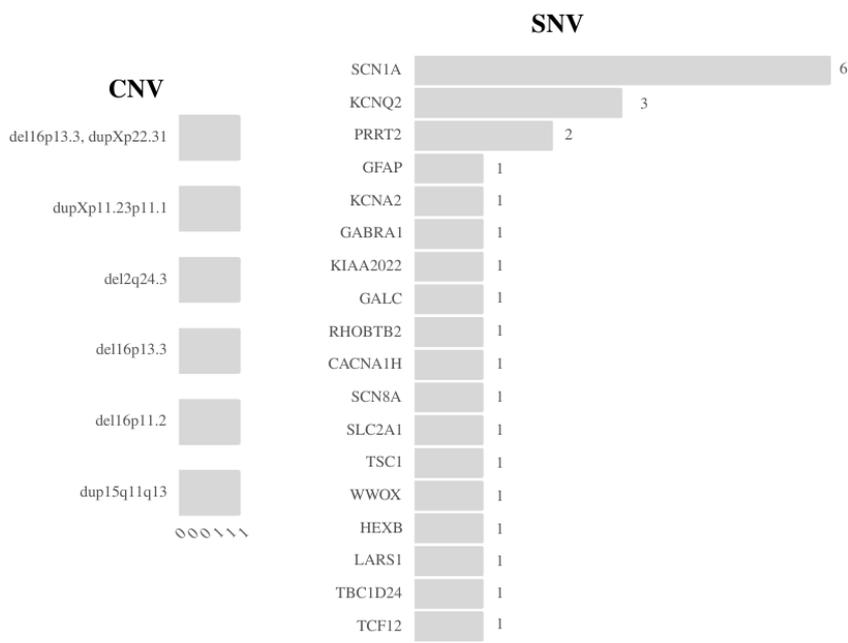


Tabla 1. Distribución de la variación según la etapa de diagnóstico de epilepsia en un centro de genética de referencia en Lima entre 2014 y 2022.

	NORMAL N (%)	VP Y VPP N (%)	VUS N (%)	TOTAL
NEONATAL	0 (0)	4 (12.5)	5 (12.2)	9 (11.7)
LACTANCIA	2 (50)	19 (59.4)	17 (41.5)	38 (49.3)
NIÑEZ	2 (50)	7 (21.9)	16 (39)	25 (32.4)
ADOLESCENCIA	0 (0)	2 (6.2)	3 (6.3)	5 (6.5)
	4 (5.2%)	32 (41.6)	41 (53.2)	77 (100)

Gráfico 4: Distribución de las comorbilidades y el tipo de mutación genética en un centro de genética de referencia en Lima entre 2014 y 2022.

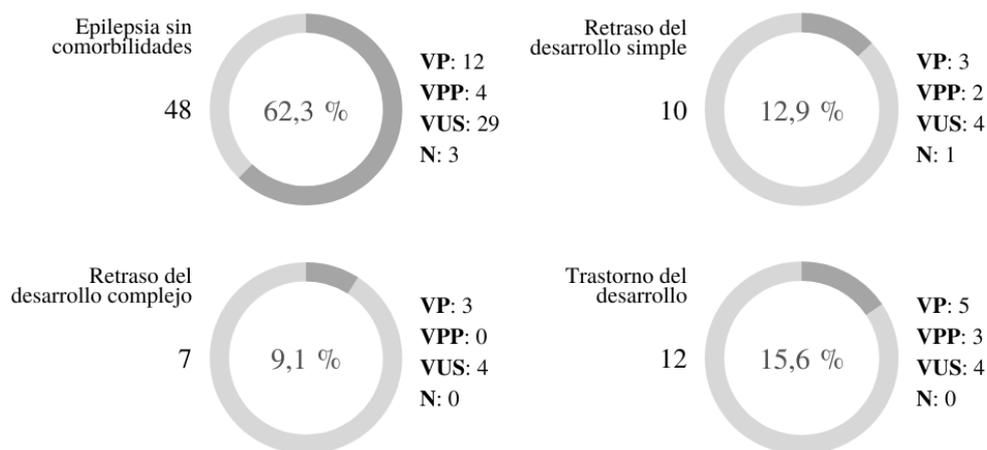
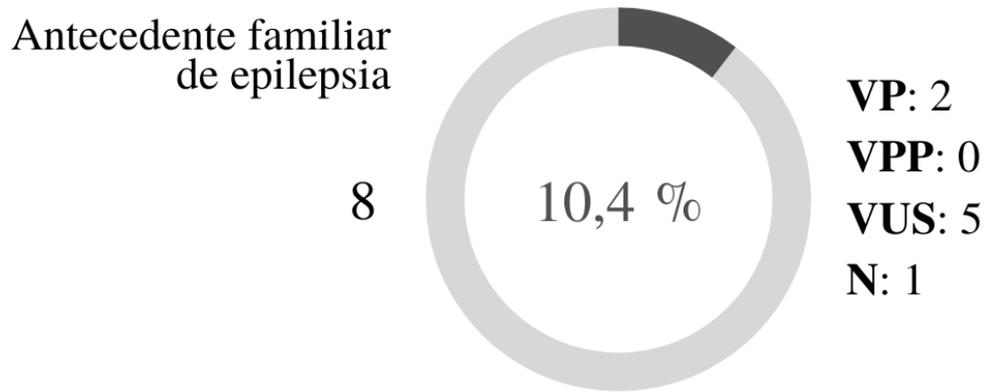


Gráfico 5: Distribución del tipo de mutaciones en los casos con antecedentes familiares de epilepsia en un centro de genética de referencia en Lima entre 2014 y 2022.



ANEXOS

Cuadro operacional de variables

Nombre	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Género	Cualitativa nominal	Nominal	Masculino o femenino	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Etapas de diagnóstico de epilepsia	Cualitativa nominal	Nominal	Etapas en la que se detectó la primera crisis epiléptica la cual puede ser neonatal, lactancia, niñez o adolescencia	Una sola medición al momento de revisar la historia clínica.
Variable de significado incierto (VUS)	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de una variable de significado incierto en el examen genético.	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Variable patogénica (VP)	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de una variable patogénica en el examen genético.	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Variable probablemente patogénica (VPP)	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de una variable probablemente patogénica en el examen genético.	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Variante del número de copias (CNV)	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de la variante del número de copias	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Variante de un solo nucleótido (SNV)	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de la variante de un solo nucleótido	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.

Epilepsia sin comorbilidades	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de epilepsia sin comorbilidades	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Epilepsia con retraso del desarrollo simple	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de con retraso del desarrollo simple	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Epilepsia con retraso del desarrollo complejo	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de epilepsia con retraso del desarrollo complejo	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Epilepsia con trastorno del desarrollo	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de epilepsia con trastorno del desarrollo	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.
Antecedente familiar de epilepsia	Cualitativa nominal	Nominal	Presencia o ausencia de un antecedente clínico familiar relevante	Una sola medición al momento de revisar el examen genético.