

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“IMPLEMENTACIÓN DE ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA
IDENTIFICACIÓN DE PATOLOGÍAS METABÓLICO-GENÉTICAS
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE CAUSA DESCONOCIDA”

Por

DRA. ANDREA SOTO AGUIRRE

Como requisito para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

Febrero, 2026

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“IMPLEMENTACIÓN DE ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA
IDENTIFICACIÓN DE PATOLOGÍAS METABÓLICO-GENÉTICAS
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE CAUSA DESCONOCIDA”

Por

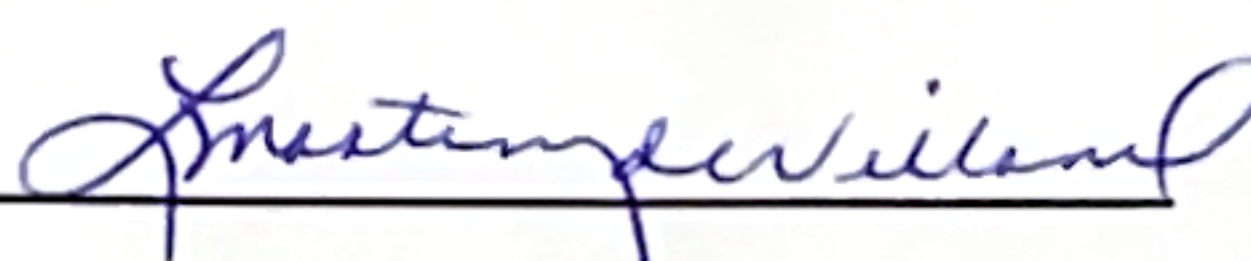
DRA. ANDREA SOTO AGUIRRE

Como requisito para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

Febrero, 2026

“IMPLEMENTACIÓN DE ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA
IDENTIFICACIÓN DE PATOLOGÍAS METABÓLICO-GENÉTICAS
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE CAUSA DESCONOCIDA”

Aprobación de la Tesis:



Dra. med. Laura Elia Martinez Garza

Directora de Tesis




Dr. Joel Arenas Estala

Co-Asesor de Tesis



Dr. med. Luis Daniel Campos Acevedo

Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Escribir esto tiene un enorme significado, porque implica que estoy por concluir una etapa de mi vida, la de médico residente. Para llegar a este punto, he sido ayudada y apoyada por tantas personas que faltarían hojas para agradecer.

Primeramente, a mi familia: A mis padres, por el esfuerzo inmenso en darme una buena educación, tenerme la confianza para irme lejos y continuar preparándome. A mis abuelos, que han estado en cada etapa para apoyarme con palabras de aliento, cuidándome desde lejos, ya sea desde varios kilómetros de distancia o desde el cielo.

Agradezco y atesoro cada enseñanza que recibí en esos 3 años por parte de mis profesores. A la Dra. Laura por estar: estar para guiarnos, enseñarnos a pensar y cuestionarnos, estar para apoyarnos e incentivarnos a buscar el “¿por qué?” de todo, estar para llevarnos por mejores caminos cuando cometíamos errores. Estoy segura que en más de una ocasión la hice practicar la paciencia, pero, aunque tuve mis altos y bajos durante estos años, siempre estuvo ahí para un consejo o incluso un chiste. Al Dr. Daniel que tiene una forma muy peculiar de ver el mundo, siempre buscando enseñar; a la Dra. Areli que me apoyó en momentos difíciles, me sentí cuidada; con la Dra. Marisol aprendí en ver más allá ya que tiene un gran ojo clínico y a ser mucho más ordenada, priorizar pendientes; a la Dra. Betty por mostrarme como conecta con sus pacientes. Y ahora, aunque ya las nuevas generaciones se refieran a ellos con el Doctor antes de su nombre, para mí siguen siendo Joel y David, los mejores R+ que pude tener; gracias Joel por tantas enseñanzas, siempre tomarte el tiempo de explicarme, preocuparte y escucharme. Gracias David por entenderme de una forma que pocos pueden, y saber que puedo contar contigo. Y a Santiago, aunque ya no lo vea seguido, gracias por tantas pláticas, risas y enseñarme tantas mañías.

Esta etapa, aunque finalice, me llevo tantos recuerdos, uno de los más importantes es todo lo vivido con Andy, que sin ella la residencia hubiera sido extremadamente difícil. Le agradezco por estar, por hacerme reír y apoyarme incondicionalmente. Me llevo en mi corazón a una gran amiga. A Diego e Ivana, porque con cada uno conecte de forma genuina, en el sentido del humor y en seguirme la corriente en mis locuras. Aunque el tiempo que he pasado es corto con Meggit, Valeria y Jorge, me han sacado muchas risas, pero también me han mostrado el valor de la paciencia.

Estas palabras son en agradecimiento a todos los que han hecho posible lograr mi sueño. Gracias Andrea del pasado por levantarte, a la Andrea del presente por seguir y a la Andrea del futuro por confiar en nosotras.

INDICE

CAPÍTULO I.....	1
RESUMEN.....	1
CAPÍTULO II	3
INTRODUCCIÓN.....	3
Definición y etiología.....	3
Epilepsia de etiología Genética	3
Trastornos metabólicos hereditarios y epilepsia metabólica.....	5
Pruebas genéticas para el diagnóstico y seguimiento de los TMH.....	13
Cómo sospechar de una EM.....	14
Algoritmos actuales.....	15
CAPÍTULO III.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
CAPÍTULO IV.....	18
HIPÓTESIS.....	18
CAPÍTULO V.....	19
OBJETIVOS.....	19
Objetivo principal	19
Objetivos secundarios	19
CAPÍTULO VI.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS	20
Tipo de estudio	20
Población de estudio	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión.....	20
Criterios eliminación.....	20
Metodología	20
Determinación de ácidos orgánicos en orina	21
Determinación de Aminoácidos y Acilcarnitinas en sangre en papel filtro:	22
Cuantificación de Lactato, Piruvato y cuerpos cetónicos en plasma.....	23
Análisis estadístico	23
Cálculo del tamaño de la muestra	23
Consentimiento informado.....	24
Mecanismos para proteger la confidencialidad de la información	25

Ética del estudio	25
CAPÍTULO VII	26
RESULTADOS	26
CAPÍTULO VIII	31
DISCUSIÓN	31
Individuos diagnosticados con epilepsia metabólica	31
Correlación entre biomarcadores metabólicos y manifestaciones clínicas	34
CAPÍTULO IX	40
CONCLUSIÓN	40
CAPÍTULO X	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	46
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	48

LISTA DE ABREVIATURAS

- 3MCC – Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
- CET – Cadena de transporte de electrones
- CNV – Variantes en el número de copias
- CoQ10 – Coenzima Q10
- EEG – Electroencefalográficos
- EIM – Errores innatos del metabolismo
- EM – Epilepsia Metabólica
- GC/MS – Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
- HAT – Acetiltransferasas de histonas
- HPLC – Cromatografía líquida de alta resolución
- ILAE – International League Against Epilepsy
- JmjC – Histonas desmetilasas que contienen el dominio JumonjiC
- MS/MS – Espectrometría de masas en tándem
- NL – Nuevo León
- RGD/DI – Retraso global del desarrollo / Discapacidad intelectual
- RM – Resonancia magnética
- ROS – Especies reactivas de oxígeno
- TDAH – Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
- TEA – Trastorno del espectro autista
- TET – Dioxigenasas dependientes de α -cetoglutarato
- TMCS – Clorosilano de trimetilo
- TMH – Trastorno metabólico hereditario

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.....	4
Tabla 2.....	6
Tabla 3.....	28
Tabla 4.....	29
Tabla 5.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1a.....	9
Figura 1b.....	10
Figura 1c.....	11
Figura 1d.....	12
Figura 2.....	21
Figura 3.....	26
Figura 4.....	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	
1.....	27

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción:

La epilepsia constituye un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia y repercusión clínica, y pese a los avances diagnósticos, entre el 30-50% de los casos continúan sin una etiología claramente definida. Una proporción relevante corresponde a epilepsias de causa genética, entre las que los trastornos metabólicos hereditarios son frecuentes y potencialmente tratables. La ausencia de guías estandarizadas y la variabilidad clínica dificultan su identificación temprana. Este estudio evaluó la utilidad de un abordaje metabólico-genético estructurado en pacientes pediátricos con epilepsia de causa desconocida.

Metodología:

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (enero 2024–agosto 2025). Se incluyeron pacientes desde periodo neonatal hasta 18 años con epilepsia sin diagnóstico etiológico, con valoración neurológica, neuroimagen y EEG. El protocolo incluyó historia clínica genética y exploración física completa, se realizó determinación de ácidos orgánicos en orina por GC/MS; aminoácidos y acilcarnitinas en sangre seca por MS/MS; y cuantificación de lactato, piruvato y cuerpos cetónicos por espectrofotometría. En algunos casos se realizaron estudios moleculares. Se hizo un análisis estadístico descriptivo y de asociación mediante chi-cuadrada ($p < 0.05$).

Resultados.

Se identificaron 138 pacientes con epilepsia de los cuales 48% carecían de etiología. Se evaluaron a 29 pacientes (51.7% hombres, 49.3% mujeres). El 51.7% tuvo crisis convulsivas de inicio focal; el 79.3% mostró actividad epileptiforme en EEG y 44.8% cambios en neuroimagen, principalmente sustancia blanca. El 31% cursó con epilepsia refractaria. El rendimiento diagnóstico global fue 20% (6/29), con los siguientes diagnósticos: enfermedad de sustancia blanca evanescente, deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, microdelección 4q21 con deficiencia de CoQ10,

deficiencia de la subunidad E3 del complejo piruvato deshidrogenasa, encefalopatía por DNM1L, y encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 85 ligada al X con albinismo oculocutáneo. De estos, 83.3 % fueron trastornos mitocondriales y 16.6 % una acidemia orgánica. Tres pacientes mostraron perfiles en ácidos orgánicos compatibles con alteraciones del ciclo de Krebs y la cadena de transporte de electrones; además, 31 metabolitos se asociaron significativamente con hipotonía, TEA, TDAH, ansiedad, regresión del desarrollo, RGD/DI, trastorno del lenguaje, cambios conductuales y espasticidad.

Conclusión.

Un algoritmo metabólico-genético sistemático en epilepsias pediátricas sin causa aparente es factible y aporta un rendimiento diagnóstico clínicamente relevante del 20%, con predominio de etiologías mitocondriales y opciones terapéuticas dirigidas. La integración temprana de biomarcadores metabolómicos con estudios genéticos mejora la estratificación etiológica, guía tratamientos específicos y posibilita el asesoramiento genético, reforzando la necesidad de incorporar este enfoque en la práctica rutinaria para avanzar hacia una medicina de precisión en epilepsia.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Definición y etiología

La epilepsia, según la definición establecida en el 2014 por la ILAE (International League Against Epilepsy, por sus siglas en inglés), se establece cuando se cumple una de las siguientes condiciones: 1) Presentar al menos dos crisis no provocadas o reflejas separadas por más de 24 horas. 2) Haber tenido una crisis no provocada o refleja, y presenta una probabilidad $\geq 60\%$ de tener otra crisis en los próximos 10 años, similar al riesgo de recurrencia tras dos crisis no provocadas. 3) Tener un síndrome epiléptico específico¹⁻³. Su incidencia es de 5-8 por cada 1,000 personas por año en México y es de las principales enfermedades vinculadas a la mortalidad por enfermedades no infecciosas de la población infantil en nuestro país⁴.

En el 30-50% de los casos la etiología es desconocida, para ser capaces de llegar a un diagnóstico etiológico es necesario realizar un extenso abordaje, y hasta en un 40% de los casos para determinar la causa se requiere de pruebas genéticas². La ILAE clasifica la epilepsia en seis categorías según su etiología: estructural, genética, infecciosa, metabólica no genética, inmunológica y desconocida. Se estima que la epilepsia genética representa el 14-54% del total y de estas, aproximadamente 30% son causadas por un trastorno metabólico hereditario (TMH)^{2,3}.

Epilepsia de etiología Genética

Las epilepsias de etiología genética se subdividen en: genético-estructurales (12%), canalopatías (39%), metabólicas (8-15%), sindrómicas (21%) y cromosomopatías (3-10%)^{5,6}. En nuestro país no se conoce la prevalencia de la epilepsia genética, e incluso, actualmente no existe una clasificación sistemática de epilepsias monogénicas. La ILAE proporciona información sobre solo 58 genes asociados con epilepsia los cuales pueden clasificarse en 8 grupos según su función (Tabla 1):

Grupo	Gen	Función
Canales iónicos	<i>CACNA1A; CACNB4</i>	Subunidad $\alpha 1A$ y $\beta 4$ de canal calcio
	<i>SCN1A, SCN1B, SCN8A, SCN2A</i>	Subunidad α y $\beta 1$ de sodio
	<i>KCNQ2, KCNQ3, KCNT1</i>	Canal de potasio
	<i>CLCN2</i>	Canal de cloro
	<i>GABRA1, GABRD, GABRG2</i>	Receptor <i>GABA</i> tipo A
	<i>CHRNA2, CHRNA4, CHRN2</i>	Receptor nicotínico
	<i>GRIN2A</i>	Subunidad del receptor <i>NMDA</i>
Enzima/modulador enzimático	<i>POMT1, POMT2, FKR, FKTN, LARGE,</i>	Glicosilación O-manosa de α -dístroglicano
	<i>PLCB1</i>	Fosfolipasa
Transportadores	<i>SLC2A1</i>	Transportador de glucosa
Moléculas de adhesión celular	<i>PCDH19</i>	Protocaderina
	<i>COL4A1</i>	Colágeno IV $\alpha 1$
Transducción de señales	<i>DEPDC5, NPRL2, NPRL3, PIK3CA, PIK3R2, AKT3, CDKL5, PNKP, TSC1, TSC2</i>	Vía PI3K-AKT-mTOR
	<i>GNAQ</i>	Proteína G
	<i>EFHC1</i>	Modula la señal de calcio
Tráfico de membrana	<i>LGII</i>	Modulación en señales sinápticas
	<i>STXBP1</i>	Proteína de unión a sintaxina vinculada a la exocitosis sináptica
	<i>PRRT2</i>	Liberación sináptica
	<i>DCX</i>	MAP de microtúbulos, migración neuronal
Proteínas del citoesqueleto	<i>TUBA1A</i>	Tubulina $\alpha 1A$, Subunidad de microtúbulos
	<i>FLNA</i>	Filamina A, entrecruzamiento de actina
	<i>LIS1</i>	Regulación de microtúbulos
	<i>SPTAN1</i>	α -II espectrina, citoesqueleto axonal
	<i>RELN</i>	Proteína extracelular relacionada con la organización de la corteza
	<i>ARX, FOXG1, ZEB2 y TCF4</i>	Factores de transcripción en desarrollo neuronal
Reguladores de transcripción / cromatina	<i>MECP2</i>	Proteína de unión a metil-CpG en ADN
	<i>CHD2</i>	Remodelador de cromatina

Tabla 1: Genes relacionados con epilepsia reportados por la ILAE^{7,8}.

En la actualidad se han reportado alrededor de 70 genes relacionados con canalopatías, estas corresponden a una de las principales causas de epilepsia, se estima que aquellas relacionadas con canales de sodio son responsables del 14% del total de las epilepsias genética⁹.

La importancia de conocer esta entidad es que comparte características semejantes a las Epilepsias metabólicas (EM), ya que ambas tienen un inicio de aparición temprana, alta frecuencia de crisis, difícil control, EEG y estudios de imagen normales o sin un patrón característico^{7,9}. Se han reportado un aproximado de 977 genes asociados a epilepsia, y el 35% de estos son TMH¹⁰. Erróneamente se cree que las EM constituyen un pequeño grupo dentro de los pacientes con epilepsia, sin embargo, su frecuencia es alta, con un promedio de 29% y dependiendo de la cohorte estudiada varía en un 13%-62.5%^{11,12}.

Trastornos metabólicos hereditarios y epilepsia metabólica

Los TMH se definen como cualquier condición genética en la que la alteración primaria de una vía bioquímica sea intrínseca a características bioquímicas, clínicas y/o fisiopatológicas específicas, aunque no siempre produce síntomas evidentes ni tenga un marcador bioquímico conocido. Se prefiere este término a Errores innatos del metabolismo (EIM), ya que este concepto permite abarcar mayor número de condiciones que presenten una desviación de la función física normal y evitando lo peyorativo que conlleva el término "errores"¹³.

Si bien, los TMH presentan una clínica ampliamente heterogénea, los síntomas neurológicos se manifiestan frecuentemente: retraso del desarrollo (60-70%), hipotonía (50-65%) o epilepsia (40-60%)¹⁴. El término epilepsia metabólica (EM) se refiere a crisis epilépticas como una manifestación predominante, que ocurren en asociación con un TMH, especialmente durante los períodos de descompensación o deterioro agudo de la enfermedad^{7,12}. A pesar de que la incidencia individual de los TMH es baja, su incidencia colectiva es aproximadamente de 1 en 800-2500 nacimientos, dejando de considerarse como una enfermedad rara¹³.

Clasificación de TMH

Según la Clasificación Internacional de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias, en el 2025 se han reportado 1,996 enfermedades¹⁵, las cuales se agrupan en 7 clases, las cuales se dividen en 24 categorías que comprenden 124 grupos (Tabla 2):

Clase	Categoría	Grupo
Metabolismo intermediario-nutrientes	Aminoácidos	Orgánicas; ramificados; aromáticos, sulfurados, Glicina y Serina, Ornitina, Prolina y Hisoprolina, Lisina y Tryptófano, ácido glutámico/glutamina, y ácido aspártico/Asparagina y transporte aminoácidos.
	Péptidos y aminos	Glutación, poliaminas y otros.
	Carbohidratos	Galactosa y fructosa, Gluconeogénesis, Glucolisis, Glucógeno, pentosas y polioles, transporte y absorción de carbohidratos.
	Ácidos grasos y cuerpos cetónicos	Carnitina, oxidación mitocondrial de ácidos grasos, cuerpos cetónicos.
Metabolismo intermediario-energía	Sustratos energéticos	Piruvato, ciclo de Krebs, creatina.
	mtDNA	Proteínas de la cadena respiratoria, tRNA/rRNA.
	Fosforilación oxidativa de origen nuclear	Subunidades de los Complejos I, II, III, IV y V, y factores de ensamblaje.
	Biosíntesis de cofactores	Coenzima Q10, ácido lipoico y hierro/azufre.
	Mantenimiento y replicación del DNA	pool de nucleótidos, mtDNA.
	Expresión genética mitocondrial	mt-aminoacil-tRNA sintetasas, mitoribosomas, etc.
	Otros trastornos de la función mitocondrial	Transporte
	Trastornos reparación de metabolitos	Reparación
Metabolismo intermediario-Miscelánea	Miscelánea	Oxalato, glioxilato
Metabolismo y transporte de lípidos	Lípidos	Síntesis, elongación y reciclaje de ácidos grasos, oxidación peroxisomal de AG, eicosanoides, glicerofosfolípidos.
	Lipoproteínas	Síntesis y reciclaje de esfingolípidos, esteroides, ácidos biliares, hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, metabolismo del HDL, LDL/triglicéridos, etc.
Metabolismo de compuestos heterocíclicos	Nucleobases, nucleótidos y ácidos nucleicos	Pirimidines, purines, ectonucleótidos y ácidos nucleicos, tRNA no mitocondrial, biogénesis de ribosomas.
	Tetrapirroles	Síntesis de Hemo y porfirias, degradación Hemo y bilirubina.
Moléculas complejas y metabolismo de orgánulos	Defectos congénitos de la glicosilación:	N-glicosilación de proteínas, O-glicosilación de proteínas, glicosilación de lípidos, múltiples vías de glicosilación (dolicol, Golgi y otros).
	Biogénesis, dinámica e interacciones de orgánulos	Biogénesis peroxisomal, trafico vesicular y otros.
	Degradación de moléculas complejas	Autofagia, lipofuccinosis ceroides, degradación de lipoproteínas, glucosaminoglicanos y esfingolípidos.

Metabolismo de cofactores y minerales	Elementos traza y metales	Hierro, cobre, cinc, manganeso, otros.
	Vitaminas y cofactores	Cobalamina, folato, piridoxina, biotina, pantotenato y CoA, niacina y NAD, riboflavina, tiamina, tetrahidrobiopterina, cofactor molibdeno.
Señalizadores metabólicos celulares	Metabolismo de neurotransmisores	Ciclo de vesículas sinápticas, colina, glicina, glutamato, GABA, monoaminas.
	Metabolismo endocrino	Esteroides, insulina.

Tabla 2: Clasificación Internacional de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias

Sin embargo, existen distintas formas de clasificar a los TMH, basándose en la fisiopatología: trastornos moléculas pequeñas (acumulación/intoxicación; deficiencia de síntesis y transporte), trastornos de moléculas complejas (Defectos del catabolismo, acumulación/almacenamiento; defectos de síntesis, remodelación, procesamiento, tráfico y control de calidad) y defectos energéticos (Transportadores de moléculas energéticas; defectos energéticos citoplasmáticos; defectos mitocondriales)^{15,16}.

Dependiendo el grupo de los TMH, se puede observar un incremento en la frecuencia de la epilepsia: trastornos del metabolismo energético relacionados con el ADN mitocondrial (81%), trastornos del metabolismo de sustratos energéticos (66%), trastornos del metabolismo de aminoácidos como los del ciclo de la urea, acidurias orgánicas y los trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados (73%), trastornos del metabolismo de glicina, serina, glutamato/glutamina y aspartato/asparagina (87%), defectos del metabolismo de moléculas complejas y orgánulos como los trastornos congénitos de la glucosilación (56%), trastornos de la biogénesis y dinámica de orgánulos (51%) y del catabolismo de moléculas complejas (57%) y de los trastornos de neurotransmisores (58%)¹².

Aunado a estos datos, es necesario ubicar al paciente en el contexto de la edad de presentación y permitiendo realizar una clasificación más sencilla¹⁶⁻²⁰:

- **Período neonatal (nacimiento a 28 días) a infancia temprana (1 mes a 6 meses):** Entre los hallazgos clínicos y antecedentes que pueden orientar hacia un TMH: La presencia de síndrome HELLP durante el embarazo, movimientos fetales excesivos o “hipo neonatal” pueden corresponder a crisis intrauterinas. Deterioro neurológico tras un período inicial de aparente normalidad y los antecedentes

familiares de muertes neonatales o enfermedades neurológicas. constituyen señales de alerta. Asimismo, la encefalopatía de progresión rápida, la acidosis metabólica grave, y la detección de olores inusuales en la orina. (Figura 1a-d)

- **Infancia tardía (6 meses a 1 año) a niñez temprana (1 año a 5 años):** Sospechar de un TMH en pacientes con retraso en el desarrollo y epilepsia acompañado de cualquiera de las siguientes manifestaciones: trastornos del movimiento, problemas conductuales, síntomas neuropsiquiátricos, regresión del desarrollo. (Figura 1a-d)
- **Niñez tardía (~6 años a ~12 años) a la adolescencia (inicio de pubertad a 18 años):** La presencia de epilepsia mioclónica progresiva, epilepsia que no encaja en un síndrome epiléptico clásico, discapacidad intelectual, trastornos del movimiento, ataxia o espasticidad; compromiso de otros sistemas como hepatomegalia, esplenomegalia o retinitis pigmentosa; empeoramiento de las crisis con determinados fármacos antiepilépticos; estatus epiléptico sin causa aparente; crisis desencadenadas por ayuno o por ingestas ricas en proteínas; enlentecimiento inexplicado de la actividad de base en el EEG; y respuestas paroxísticas durante la estimulación luminosa intermitente a bajas frecuencias.

Figura 1a. Principales EM asociadas al metabolismo intermediario de nutrientes que se presentan en etapas de recién nacidos hasta infancia tardía.¹²⁻²⁰

8. Señalizadores metabólicos celulares					
a) Neurotransmisores	Deficiencia de tirosina hidroxilasa <i>TH</i>	-	-	Atrofia lérica	Crisis epilépticas relacionadas a déficit dopaminérgico. EEG puede mostrar descargas focales
	Deficiencia de dopamina β -hidroxilasa <i>DBH</i>	-	-	-	Crisis convulsivas poco frecuentes, asociados a disarmonía EEG anormal o lento
	Deficiencia de GABA transaminasa / <i>ABT</i>	-	-	Atrofia lérica	Epilepsia severa refractaria a tratamiento. EEG con hiper-superación
	Mutaciones en subunidades del receptor GABA / <i>GABRG1, GABRG2, GABRB2, GABRG3, GABRG4, GABRG5</i>	-	-	-	Crisis de ausencia, mioclonías, cólicas y generalizadas. EEG con punta-onda generalizada
	Mutaciones en receptores NMDA / <i>GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN3</i>	-	-	-	Encefalopatía epiléptica severa, crisis refractarias. EEG con descargas multifocales
	Mutaciones en receptores AMPA / <i>GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN3</i>	-	-	-	Crisis tónico-clónicas y encefalopatía epiléptica. EEG lento y con descargas generalizadas
	Síndrome de encefalopatía epiléptica temporal <i>STXBP1</i>	-	-	Atrofia lérica	Epilepsia refractaria, espasmos epilépticos. EEG con hiper-superación y descargas multifocales
	Trastorno de excitosin simple <i>SLP1, SLP2, SLP3</i>	-	-	Atrofia lérica	Crisis focales y generalizadas. EEG con descargas multifocales
	Deficiencia de vesícula sináptica 2 / <i>SV2A</i>	-	-	Atrofia lérica	Epilepsia refractaria. EEG variable con descargas difusas, unipolares o con hiper-superación
	Defectos en vesícula sináptica <i>VAMP2</i>	-	-	Atrofia lérica	Epilepsia refractaria y encefalopatía. EEG con hiper-superación
b) Vesículas sinápticas y ciclo vesicular	Epilepsia familiar ritual con convulsiones fémoris <i>STX13</i>	-	-	Atrofia lérica	Crisis fémoris prolongadas y convulsiones generalizadas. EEG con actividad epiléptica temporal
	Epilepsia familiar ritual con convulsiones fémoris / <i>PRRT2</i>	-	-	-	Crisis focales auto-limitadas en lactancia. EEG interictal normal o con descargas centro-temporales
	Deficiencia de <i>DNAH11</i>	-	-	-	Crisis tónico-clónicas y refugio muscular progresivo. EEG con descargas multifocales
	Retraso mental ligado al X, epilepsia <i>IL13AP1</i>	-	-	Atrofia lérica	Crisis focales y generalizadas. EEG con actividad epiléptica focal temporal
	Trastorno autosómico recesivo con epilepsia <i>CLTC</i>	-	-	Atrofia lérica	Crisis epilépticas multifocales y encefalopatía grave. EEG desorganizado
	Deficiencia <i>PSD-95 / DLG4</i>	-	-	-	Epilepsia generalizada y retraso cognitivo. EEG con punta-onda generalizada
c) Endocrino-metabólico y otros canales	Cadenas β -ATP (defectos peroxisoma, hipomilano) / <i>ABCC3, ACV11</i>	-	↑ Abnormal / Cefaloman	Hipoparatiroidismo, hipomilano	Crisis neonatales relacionadas con hipoparatiroidismo. EEG lento durante hipoparatiroidismo
	Deficiencia del receptor de α -CTH / <i>MC2R</i>	-	-	Acidosis ácida, hipoparatiroidismo	Crisis tónico-clónicas generalizadas. EEG con inhibición difusa

Figura 1d. Principales EM asociadas a Metabolismo de Señalizadores metabólicos celulares que se presentan en etapas de recién nacidos hasta infancia tardía.¹²⁻²⁰

Pruebas genéticas para el diagnóstico y seguimiento de los TMH

Los TMH pueden ser identificados por biomarcadores del metabolismo, los cuales se obtienen mediante estudios metabólicos especializados^{17,19}:

- La cuantificación de aminoácidos y acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) identifica los siguientes metabolitos: Aminoácidos (Alanina, arginina, citrulina, glicina, leucina/isoleucina/hidroxiprolina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, tirosina y valina), acilcarnitinas (Anexo 1) y succinilacetona. Estos nos permiten detectar enfermedades relacionados al catabolismo de aminoácidos (aminoacidopatías, acidemias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea), de la oxidación de ácidos grasos (defectos en la β -oxidación de ácidos grasos, del transporte de carnitina) e incluso trastornos de vitaminas y cofactores como deficiencia de biotina.
- Una prueba diagnóstica es la cuantificación de ácidos orgánicos por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), permite identificar metabolitos volátiles en orina (Anexo 2) que reflejan la acumulación de intermediarios del ciclo de Krebs, cadena de transporte de electrones (CET) y fosforilación oxidativa (mitocondriopatías), de la β -oxidación de ácidos grasos y oxidación peroxisomal (trastornos del metabolismo de ácidos grasos), del catabolismo de aminoácidos (acidemias orgánicas), y también detecta metabolitos relacionados a alteraciones en vitaminas, cofactores, medicamentos y microbiota intestinal.
- La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), es un método que separa y cuantifica los compuestos no volátiles o termolábiles, particularmente aminoácidos, purinas, pirimidinas, neurotransmisores y cofactores.

Gracias a los avances en las tecnologías genómicas, existen diversos métodos en los que se puede identificar variantes patogénicas causales de la enfermedad, como el análisis de secuenciación de genes mediante secuenciación de nueva generación, análisis de exoma completo con variantes en el número de copias (CNV) y genoma mitocondrial, e incluso, análisis de genoma completo²¹.

Cómo sospechar de una EM

Hasta el día de hoy no existe una guía estandarizada para el diagnóstico de las EM. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se establece por descarte, lo que se debe, en parte, a la limitada disponibilidad de pruebas metabólicas especializadas y a la percepción de que estas entidades son poco frecuentes, por lo que rara vez se consideran dentro de los diagnósticos diferenciales. Su identificación resulta particularmente compleja debido a que se manifiestan con una amplia variedad de síntomas, en su mayoría carecen de patrones electroencefalográficos (EEG) o de resonancia magnética (RM) característicos y presentan una gran variabilidad en la semiología de las convulsiones²².

Sin embargo, existen situaciones en donde ciertos datos clínicos nos pueden orientar de manera directa a una etiología metabólica: El 19% de los TMH pueden cursar encefalopatía epiléptica y del desarrollo, 15% con crisis convulsivas refractarias y el 7% con coma metabólico. El 66% de las EM se asocia con discapacidad intelectual/retraso global del desarrollo, 64.5% con hipotonía muscular, regresión del desarrollo, 40.5% con microcefalia, 26% ataxia, 21% síntomas conductuales o psiquiátricos, 17% distonía, 14% alteraciones auditivas, 12% alteraciones renales, 6% cardiomiopatía¹². Otros datos de sospecha son: Consanguinidad, convulsiones neonatales con encefalopatía aguda/subaguda o alteración del sensorio, curso fluctuante, retraso/regresión del desarrollo, compromiso sistémico, crisis asociadas al ayuno o al estrés catabólico, dismorfias faciales, neurodegeneración con o sin almacenamiento neuro visceral, ataxia y/o trastornos del movimiento, la presencia de un EEG con patrón de supresión asociado a convulsiones mioclónicas progresivas, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua o crisis tónicas refractarias, y que sean refractarias al tratamiento convencional^{12,14}.

La epilepsia refractaria es aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis; afecta aproximadamente al 25% de los pacientes con epilepsia⁸. Se han descrito algunos factores de riesgo que están asociados a que sea una epilepsia refractaria: edad menor a 1 año, discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo, neuroimagen

patológica, una frecuencia alta de crisis previas, alteraciones psiquiátricas, crisis con afectación de la consciencia precoz, múltiples tipos de crisis, crisis tónico-acinéticas o anomalías en el EEG^{7,9}. Las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas de numerosas epilepsias refractarias se superponen con las de las EM. Esta convergencia fenotípica favorece el uso empírico pero indiscriminado de múltiples fármacos anticomiciales, con un objetivo primordialmente sintomático, que a menudo termina sin una búsqueda etiológica y, por ende, impide aplicar intervenciones dirigidas como: terapia nutricional (59%), sustitución de vitaminas y oligoelementos (32%), diálisis (12%), trasplante de órganos sólidos (11%), trasplante de células madre hematopoyéticas (4.5%), terapias génicas (3%) o terapias de reemplazo enzimático (2%). Hasta un 26% de los TMH tienen tratamiento específico, lo cual mejora sustancialmente la historia natural de la enfermedad^{9,11,23} (9,10,11). Además, el conocer la etiología de la epilepsia, permite dar un adecuado asesoramiento genético, riesgos de recurrencia en futuros embarazos y alternativas de reproducción.

Debido al alto impacto que se tendrá con un diagnóstico oportuno, es necesario la implementación de un algoritmo diagnóstico para la identificación de patologías metabólico-genéticas en pacientes con epilepsia de causa desconocida.

Algoritmos actuales

En el abordaje de un paciente con epilepsia de etiología desconocida, diversas guías proponen iniciar con historia clínica, exploración neurológica, estudios de laboratorio (biometría hemática completa, química sanguínea y gasometría arterial), estudios de gabinete (tomografía computarizada de cerebro y/o resonancia magnética de cerebro), electroencefalograma, así como amonio, lactato y piruvato, perfil de aminoácidos y acilcarnitinas, homocisteína total, ceruloplasmina/cobre y ácidos orgánicos en orina^{14,17,24}. Sin embargo, la gran mayoría de los algoritmos se comienzan a aplicar cuando el paciente presenta ya una encefalopatía epiléptica para iniciar con los estudios genéticos tanto moleculares como bioquímicos, así como otros estudios complementarios^{21,25}.

En el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, no se tiene un algoritmo para la identificación de EM, por lo que se propone implementar ciertos puntos de dichas guías al abordaje actual de nuestro hospital, con la finalidad de detectar etiologías metabólico-genéticas en epilepsias de causa desconocida.

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico más común y constituye un importante problema de salud pública. Los THM son la causa en el 30% de los casos. Actualmente en el Hospital Universitario no existe un algoritmo diagnóstico para la identificación de los THM como causa de epilepsia. Identificar un THM como causa de la epilepsia, permitirá brindar un tratamiento específico, evitar las secuelas generadas por un tratamiento inadecuado, mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir costos y brindar asesoramiento genético.

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS

Los THM constituyen el 30% como causa de epilepsia en pacientes sin diagnóstico etiológico.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

Objetivo principal

Implementar un algoritmo diagnóstico para la identificación de patologías metabólico-genéticas en pacientes con epilepsia de causa desconocida.

Objetivos secundarios

1. Identificar patologías de causa metabólico-genético en pacientes mexicanos con epilepsia sin diagnóstico etiológico.
2. Establecer el rendimiento diagnóstico del algoritmo propuesto.
3. Realizar una correlación del análisis del perfil metabólico y tipo de crisis convulsiva de los pacientes.
4. Acortar la odisea diagnóstica mediante la aplicación del algoritmo en los casos prospectivos.
5. Brindar asesoramiento genético a los pacientes en quienes se logre identificar una etiología.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, no ciego.

Población de estudio

Pacientes con epilepsia sin diagnóstico etiológico que sean atendidos en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en conjunto con el Departamento de Genética Médica y Servicio de Neurología; de edades entre recién nacidos hasta 18 años, de cualquier sexo, admitidos desde el 1 de enero 2024 al 30 de agosto 2025.

Criterios de inclusión

Sujetos de ambos sexos de edades desde recién nacidos hasta 18 años y que contaran con:

1. Valoración previa por el departamento de Neurología;
2. Estudio de neuroimagen (Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética, con o sin contraste), y su reporte de interpretación;
3. Electroencefalograma y reporte de interpretación.

Criterios de exclusión

Tener diagnóstico etiológico de epilepsia (neoplasia, encefalopatía hipóxica isquémica, traumatismo craneoencefálico, etc.) y/o que, durante la valoración y realización de historia clínica genética, que sea identificado una patología sindrómica.

Criterios eliminación

Poca participación de los pacientes, falta de información en el expediente clínico o estudios incompletos.

Metodología

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el protocolo (Figura 2), fueron citados al Departamento de Genética, en donde se realizó: Historia clínica genética (realización de árbol genealógico de tres generaciones, antecedentes personales patológicos y no patológicos, padecimiento actual e interrogatorio por aparatos y sistemas) y exploración física completa (estado

general, determinación de dismorfias faciales, valoración cardiopulmonar, abdominal, musculoesquelético y neurológica).

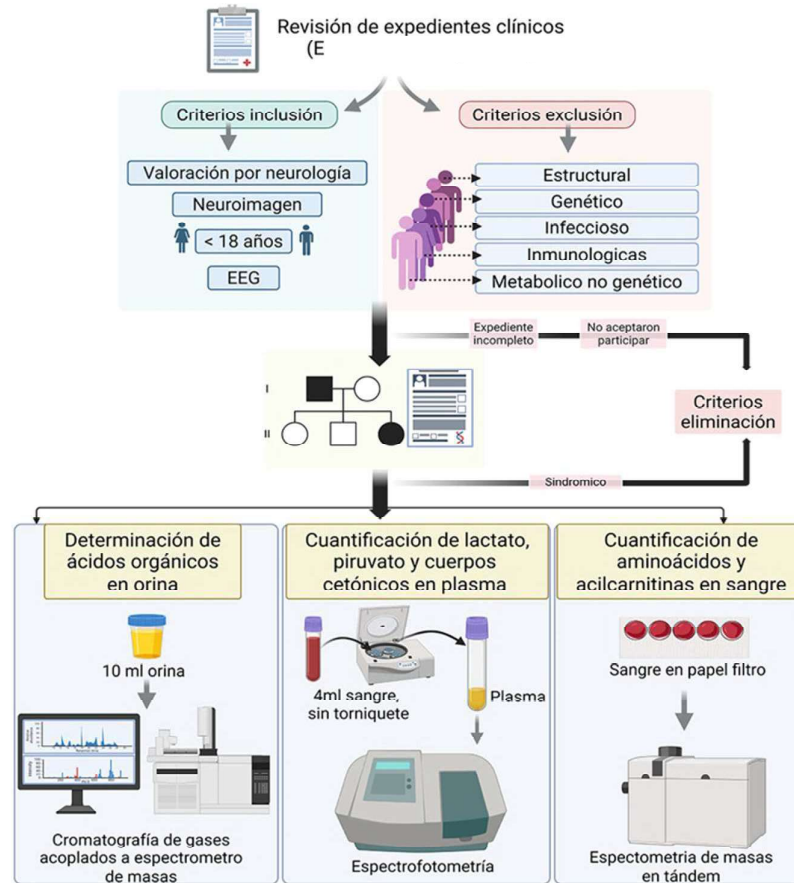


Figura 2: Metodología empleada. Imagen creada en biorender.com

Posteriormente se determina si hay una patología sindrómica de base, y de ser el caso, el sujeto se excluye del estudio, pero se le brinda la atención médica, así como de ser necesario, se solicitan estudios complementarios. A quienes fueron catalogados como no sindrómicos, se les obtuvo el consentimiento informado y se procedió a la toma de muestras biológicas de sangre y orina, para la realización de los siguientes estudios metabólico-genéticos:

Determinación de ácidos orgánicos en orina

Se recolectaron 10 ml de orina en una bolsa o frasco estéril, siempre y cuando el paciente cumpliera alguna de las siguientes condiciones: Que contara con un ayuno de 2 horas o que se encontrara en crisis metabólica.

La muestra se transportó al laboratorio en donde se realizó la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante Cromatografía de Gases Acoplada a Espectrometría de Masas (GC/MS), marca Agilent Technologies 7890B/5799^a. La GC/MS es una técnica analítica cualitativa que realiza la separación, identificación y cuantificación de sustancias volátiles y semivolátiles. El primer paso es la extracción, en donde se agrega 2ml de acetato de etilo a la muestra, posteriormente se centrifuga, lo que permite visualizar en un tubo de ensayo la separación entre la fase orgánica (región superior) e inorgánica (región inferior), se extrae la fase orgánica y se realiza un secado bajo una fuente de nitrógeno. El segundo paso es la derivatización, en donde el derivatizante que se agrega es el N,N-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida + clorosilano de trimetilo 99:1, se calienta durante 20 min a una temperatura de 65°C. El tercer paso es la fase de inyección, se programa el cromatógrafo para inyectar 5 ul de muestra con un inyector automatizado.

Para el análisis es necesario que las sustancias sean separadas lo cual depende de la diferente distribución entre las fases móviles y estacionarias; posteriormente son fragmentadas y, dependiendo su patrón de fragmentación, se realiza la identificación de manera preliminar mediante la comparación de información dentro de la base de datos de espectros de masas. Para su identificación semicuantitativa, se utiliza una sustancia de referencia la cual se conoce su tiempo de retención y sirve como estándar interno; este estándar es el 2-fenilbutirico y ácido trópico, que se encuentran al segundo 18 y 24, respectivamente.

Esta técnica permite determinar metabolitos relacionados con acidemias orgánicas, aminoacidopatías, trastornos de la beta oxidación, trastornos relacionados con deficiencia de vitaminas, mitocondriopatías, disbiosis intestinal, fármacos y neurotransmisores.

Determinación de Aminoácidos y Acilcarnitinas en sangre en papel filtro:

Se toman 10 gotas de sangre capilar en papel filtro S&S903 obtenida mediante punción en el talón o pulpejo, cuando el paciente cumpliera alguna de las siguientes condiciones: Ayuno de 2 horas o que se encuentre en crisis metabólica.

La muestra es transportada al laboratorio en donde se realiza la determinación Aminoácidos y Acilcarnitinas en sangre mediante Espectrometría de Masas en tándem

(MS/MS). La MS/MS es una técnica cuantitativa que permite la medición y evaluación de las concentraciones de 11 aminoácidos y 31 especies de carnitinas. La medición de estos analitos se realiza con el ensayo NeoBase (Revvity) que consiste en la extracción de muestras de sangre con metanol y una solución que contiene estándares internos marcados con isótopos estables para su análisis mediante un equipo de MS/MS (electrospray tandem mass spectrometry: TQD MS/MS Systems (Waters®, Shelton, CT, USA).). La concentración del analito es proporcional a la relación de la respuesta con el isótopo. Dependiendo de la cantidad y la relación que mantienen entre sí los analitos, se puede realizar la detección de acilcarnitinas y aminoácidos, que se utilizan como marcadores de trastornos en el metabolismo intermedio.

Cuantificación de Lactato, Piruvato y cuerpos cetónicos en plasma

Se toman 3 a 4 ml de sangre periférica en tubo con anticoagulante EDTA, extraída sin torniquete, venostasis o actividad muscular de la mano, cuando el paciente tenga un ayuno de 2 horas o que se encuentre en crisis metabólica. Al momento que se realice la toma de muestra de sangre periférica, ésta es transportada al laboratorio en baño de hielo. Posteriormente, se centrifuga a 1800 rpm durante 10 minutos, para separar el plasma del componente celular de la sangre, para la realización de la cuantificación de Lactato, Piruvato y cuerpos cetónicos (3-Hidroxibutirato y Acetoacetato) en plasma mediante un Espectrofotómetro de luz visible GENESYS™M 20, Thermo Scientific. Esta técnica mide la actividad enzimática del lactato deshidrogenasa y de la 3 hidroxibutirato deshidrogenasa.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se hizo utilizando el software SPSS Statistic V31. Se realizó un análisis descriptivo de las variantes cualitativas y cuantitativas. De igual forma, se aplicó la prueba de chi cuadrada, con un nivel de significancia de $p < 0.05$ e intervalo de confianza del 95%, para evaluar la asociación entre la presencia de determinados analitos en ácidos orgánicos y las manifestaciones clínicas observadas.

Cálculo del tamaño de la muestra

La obtención del tamaño de la muestra se realizó con base a la frecuencia de individuos con epilepsia en México que es de 680 por cada 100,000 habitantes. Se infirió cual sería la cantidad de individuos en Nuevo León (NL) que presentan epilepsia, según

esta proporción que se presenta en nuestro país. En NL hay un total de 5,784,000 de habitantes, se realizó una regla de 3 para obtener la cantidad estimada de individuos con epilepsia en el estado:

$$\frac{680 \times 5,784,000}{100,000} = 39,331 \text{ individuos con epilepsia en NL}$$

Posteriormente, se realizó la estimación de cuantos no cuentan con diagnóstico etiológico. Este porcentaje se calculó con base a lo reportado en la literatura, en donde se reporta que hasta 50% se desconoce la etiología. Se realizó la siguiente regla de 3:

$$\frac{39,331 \times 50}{100} = 19,667 \text{ individuos con epilepsia sin diagnóstico etiológico en NL}$$

Para esta cantidad de individuos con epilepsia sin diagnóstico etiológico, se estimó que el 30% corresponderían a un TMH, de acuerdo a lo reportado a la literatura.

$$\frac{19,667 \times 30}{100} = 5,900 \text{ individuos con epilepsia sin diagnóstico etiológico en NL}$$

Utilizando un nivel de confianza del 95% y margen de error del 10%, para una población de 5,900 individuos, se calculó una muestra máxima de 95 pacientes y mínima de 30 pacientes. El método de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se decidió incluir un rango de mínimo y máximo de pacientes considerando las dificultades del muestreo que se pudieran presentar durante el reclutamiento. Dentro de estos inconvenientes se incluye la imposibilidad de contactar a los pacientes y la poca tasa de aceptación para participar en el protocolo.

Consentimiento informado

Para la obtención del consentimiento informado, se entrega al participante del estudio o a su representante legal, en caso de ser menor de edad, el documento en físico para que lo lea detenidamente y se le aclaran sus dudas sobre cada punto; se le explica de forma detallada y sin lenguaje técnico, con el fin de que autorice que se haga uso de la información clínica, así como de los resultados de estudios de laboratorio del paciente.

Si acepta participar, se solicita la firma en presencia del investigador y de sus dos testigos que deben estar presentes durante todo el proceso de firma y quienes dan fe de la forma en la que se realiza la obtención del consentimiento informado para la

participación en el estudio de investigación; esto es para evitar la coerción o influencia indebida. Por último, se entrega una copia del Consentimiento por escrito.

Mecanismos para proteger la confidencialidad de la información

La información se utilizará con el propósito de diagnóstico y tratamiento del paciente, la cual tendrá acceso únicamente los médicos tratantes del departamento de genética y/o neurología. Para proteger la privacidad de los pacientes se les asignará un ID numérico a cada participante para mayor confidencialidad y el manejo de muestras será codificado.

Ética del estudio

Este estudio se apegará a los principios señalados por la Declaración de Helsinki (1964) y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación, para la protección y confidencialidad de la información, así como el actuar éticamente frente a los sujetos participantes en la investigación. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con clave de registro GN24-00002.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos por el servicio de Neurología entre enero de 2024 y agosto de 2025. Se identificaron 138 individuos con epilepsia, los cuales contaban con diagnóstico etiológico en un 52%. La etiología de los casos fue clasificada como estructural en 56 pacientes, genética en 12, infecciosa en 1 y metabólica no genética en 3 pacientes. El 48% (66 pacientes) carecían de causa conocida, por lo que fueron seleccionados, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión: Se logró contactar a 56 pacientes, de los cuales 23 se negaron a participar en el estudio y 4 fueron eliminados debido a que, durante la exploración física e historia clínica genética que se llevó a cabo en el Departamento de Genética Médica, se encontraron datos sugestivos de que la epilepsia era de origen síndrómico. El total de los pacientes incluidos en el análisis final fue de 29. (Figura 2).

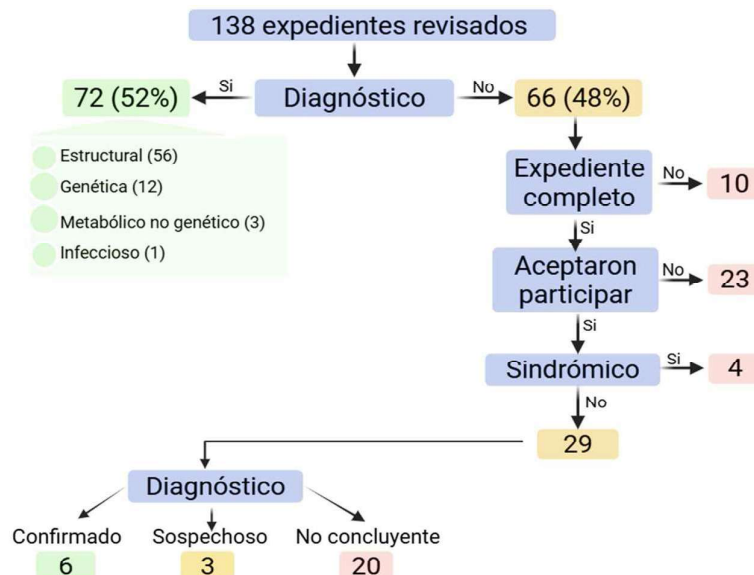


Figura 3: Algoritmo diagnóstico. Imagen creada en biorender.com

De los 29 pacientes analizados, 15 hombres (51.7%) con una edad entre 11 meses a 17 años (\bar{x} de 8 años 10 meses, $DE \pm 65.4$ meses), y 14 mujeres (48.3%) con edades entre 3 días a 13 años (\bar{x} 3 años 8 meses, $DE \pm 53.5$ meses). La edad media de inicio de los síntomas fue de 3 años 11 meses (4 años 1 mes en hombres y 5 años 10 meses), con rangos que iban desde los 2 días hasta los 13 años.

El 51.7% presentó crisis de inicio focal y el 48.3% de inicio generalizado, sin embargo, aunque se manifestaron las crisis convulsivas, se evidenció en el EEG actividad epileptiforme en el 79.3% y el 44.8% presentaban cambios en la neuroimagen. De esas ultimas, el 53.8% correspondían a alteraciones en la sustancia blanca en región periventricular, subcortical y de manera difusa.

Se observó que el 58.6% de los pacientes evolucionaba con nuevos tipos de crisis convulsivas. Para el tratamiento, los medicamentos más frecuentemente utilizados eran el levetiracetam y ácido valproico, no obstante, el 31% tenía epilepsia refractaria al tratamiento. Las crisis tónico clónicas, las crisis de ausencia, los espasmos epilépticos y las mioclonías fueron los tipos de crisis convulsivas más frecuentes, cada una presentándose en un 20.6%. (Gráfico 1).

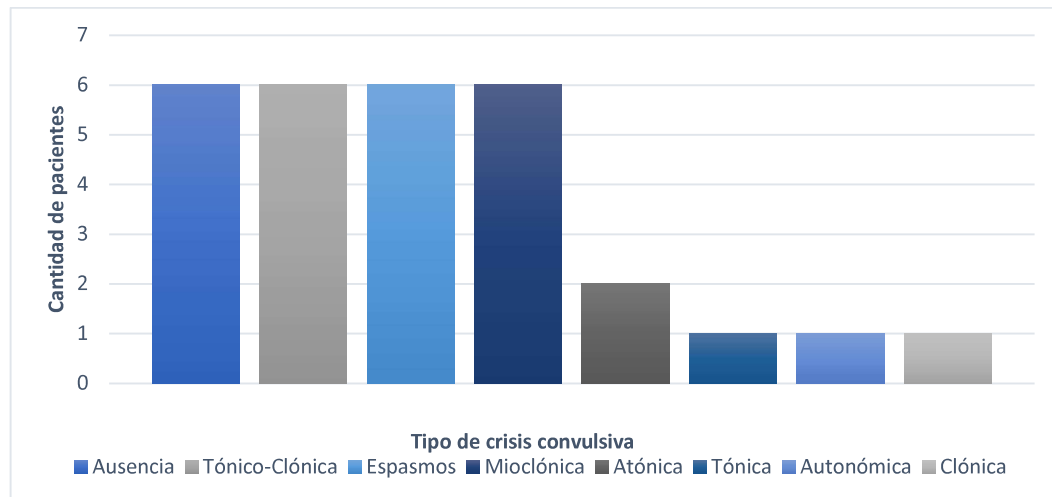


Gráfico 1: Caracterización de crisis convulsiva por paciente.

El 20% de los pacientes obtuvo un diagnóstico etiológico preciso. Las patologías identificadas incluyeron: enfermedad de sustancia blanca evanescente; deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa; síndrome de microdelección 4q21 con deficiencia de coenzima Q10, deficiencia de la subunidad E3 del complejo piruvato deshidrogenasa, Encefalopatía relacionada con DNM1L por defecto de fisión mitocondrial y peroxisomal; y encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 85 ligada al X con albinismo oculocutáneo tipo 1. El 83.3% de estas condiciones correspondieron a trastornos mitocondriales, el 16.6% a una acidemia orgánica (Tabla 3).

Analitos encontrados							
Sexo	Edad	AO Semicuantitativo	LP/CC L: 1.30-2.30 mM P: 0.05-0.11 mM	AA/AC μmol/L	Vía metabólica	Estudio Molecular	Diagnóstico
F	9 meses	Láctico, acético, pirúvico, etilmalónico, succínico, fumárico, 2,3-dioxibutírico, 2-cetoglutarico, aconítico, cítrico	L: 3.6 P: 0.3	-	Ciclo de Krebs, cadena de transporte de electrones	Gen: <i>EIF2B2</i> Variante: c.922G>A (p.Val308Met) Cigosidad: Homocigosis Clasificación: Patogénica	Enfermedad de sustancia blanca evanescente
M	8 años	3-hidroxiisovalérico, metilcrotonilglicina	L: 1.84 P: 0.14	Leucina + isoleucina C50H	Catabolismo de la leucina	-	Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA Carboxilasa
M	11 meses	2-cetoglutarico, succínico, glutámico	L: 3.57 P: 0.24	-	Ciclo de Krebs, catabolismo de lisina, hidroxilisina y triptófano	Gen: <i>COQ2</i> y <i>HNRNPD</i> Variante: Deleción completa de secuencia codificante Cigosidad: Heterocigosis Clasificación: Patogénica	Síndrome de microdeleción 4q21 con deficiencia de coenzima Q10
F	3 días	3-OH-sebácico, 2-cetoglutarico, 2-metil-3-OH-butírico, 3-OH-isobutírico, pirúvico, láctico	L: 2.58 P: 0.22	-	Ciclo de Krebs, cadena de transporte de electrones	-	Deficiencia de la subunidad E3 del complejo piruvato deshidrogenasa
F	6 meses	Succínico, 2-cetoglutarico, cítrico, aconítico, málico	L: 4.12 P: 0.39	-	Ciclo de Krebs, cadena de transporte de electrones	Gen: <i>DNM1L</i> Variante: c.623G>A (p.Arg208His) Cigosidad: Heterocigosis Clasificación: VUS	Encefalopatía relacionada con DNM1L por defecto de fisión mitocondrial y peroxisomal
F	28 meses	Succínico, 2-cetoglutarico, hipúrico, 4-hidroxifenilacético, HPPHA, homovanílico, vanilmandélico.	L: 1.84 P: 0.13	-	Ciclo de Krebs, metabolismo de tirosina y catecolaminas	Gen: <i>SMC1A</i> Variante: c.3197G>A (p.Arg1066His) Cigosidad: Heterocigosis Clasificación: Patogénica Gen: <i>TYR</i> Variantes: c.1467dup (p.Ala490CysfsTer20)/ c.575C>A (p.Ser192Tyr) Clasificación: Patogénica/ factor de riesgo	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 85 con o sin defectos cerebrales de la línea media (DEE85), ligada al X

Tabla 3: Diagnóstico metabólico y molecular en pacientes pediátricos con epilepsia sin etiología identificada. C50H: 3-hidroxiisovalerilcarnitina F: Femenino, M: Masculino, AO: ácidos orgánicos anormales, L: Lactato, P: Piruvato, LP/CC: lactato, piruvato y cuerpos cetónicos, AA/AC: cuantificación de aminoácidos y acilcarnitinas.

Por otro lado, en tres individuos se detectaron metabolitos en ácidos orgánicos relacionados con alteraciones del ciclo de Krebs y CTE (Tabla 4), principalmente en el masculino de 11 meses y en el de 3 años; en quienes también se reportó elevación de ácido láctico y pirúvico en plasma.

Sexo	Edad	Analitos encontrados			Hallazgos en resonancia magnética
		AO Semicuantitativo	LP/CC L: 1.30-2.30 mM P: 0.05-0.11 mM	AA/AC μmol/L	
M	11 meses	Cítrico, aconítico, pirúvico, 2-OH-isobutírico, láctico, succínico, fumárico, 2-OH-glutárico	L: 2.49 P: 0.17	-	Parénquima cerebral y cerebeloso con hiperintensidades difusas bilaterales, pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca, con predominio supratentorial izquierda, sugestivo a evento isquémico.
M	3 años	Succínico, cítrico, 2-cetoglutárico, aconítico	L: 2.85 P: 0.17	C4DC+C5OH C6DC	Sin alteraciones
M	12 años	3-hidroxibutírico, adipico, 2-cetoglutárico, succínico, aconítico	L: 1.95 P: 0.11	C4DC+C5OH	Hiperintensidad periventricular izquierda a nivel de la corona radiada y reforzamiento paquimeníngeo

Tabla 4: Perfil de metabolitos y hallazgos en resonancia magnética en pacientes pediátricos con epilepsia sin etiología definida. M: Masculino, AO: ácidos orgánicos anormales, C4DC+C5OH: Succinilcarnitina + 3-hidroxi-isovalerilcarnitina, C6DC: metilglutarilcarnitina L: Lactato, P: Piruvato, LP/CC: lactato, piruvato y cuerpos cetónicos, AA/AC: cuantificación de aminoácidos y acilcarnitinas.

Adicionalmente, de los 85 metabolitos (Suplementaria 1) que se estudiaron en los ácidos orgánicos, se buscó si existía una correlación con el tipo de crisis, con su evolución a nuevas crisis y si era una epilepsia refractaria; sin embargo, no se encontró correlación. Ahora bien, debido a que los pacientes presentaban adicionalmente otras manifestaciones clínicas, se realizó el mismo análisis para buscar una correlación mediante la prueba estadística de chi cuadrada, observándose hallazgos significativos para la hipotonía, trastorno del espectro autista (TEA), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad, regresión del desarrollo, retraso global del desarrollo/Discapacidad intelectual (RGD/DI), trastorno del lenguaje, cambios del comportamiento y espasticidad (Tabla 5).

Manifestación clínica	Metabolito	P valor
Hipotonía	Ácido láctico	0.042
	Ácido pirúvico	0.042
	Ácido 2-etil-3-OH-propiónico	0.028
	Ácido 2-ceto-3-metilvalérico	0.011
	Ácido 5-OH-Hexanoico	0.006
	Ácido 3,4, di-OH-butírico	0.028
	Ácido 2,3, di-OH-butírico	0.006
	Ácido 2-OH-glutárico	0.006
	Ácido glutárico	0.045
	Ácido málico	0.039
	Ácido 3-OH-fenilacético	0.006
	Ácido vanílico	0.042
	Ácido 3-(3-hidroxifenil)-3-hidroxipropanoico	0.018
	Ácido vanilmandélico	0.011
	Ácido 4-OH-fenilacético	0.042
	Ácido 4-OH-fenilpirúvico	0.003
	Tigilglicina	0.009
TEA	Ácido 3-OH-hipúrico	0.05
	Ácido 4-OH-hipúrico	0.018
TDAH	Ácido etilmalónico	0.011
	L-prolina	0.011
	Ácido Vanilpropiónico	0.017
Ansiedad	Ácido Homovanílico	0.013
Regresión del desarrollo	Ácido adípico	0.008
RGD/DI	Ácido 3-OH-Sebácico	0.045
Trastorno del lenguaje	Ácido Sebácico	0.042
Cambios del comportamiento	Ácido málico	0.026
	Ácido cítrico	0.026
Espasticidad	p-cresol	0.01
	Ácido 3-OH-isobutírico	0.01
	Ácido glutárico	0.01
	Ácido Subérico	0.006
	Ácido adípico	0.017

Tabla 5: Correlación de metabolitos con síntomas neurológicos.

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

En esta cohorte de 138 pacientes con epilepsia, el 48 % carecía de diagnóstico etiológico, cifra que es similar a lo encontrado en la literatura que va desde el 30% hasta el 57%^{26,27}. A pesar de que solo pudieron ser evaluados 29 individuos (44%), mediante la aplicación de estudios genético - metabólicos se logró un diagnóstico definitivo en 6 de ellos (20 %), colaborando a una mejor orientación en su tratamiento y asesoramiento genético.

Individuos diagnosticados con epilepsia metabólica

El estudio que dio mayor rendimiento fue la determinación de ácidos orgánicos en orina a través de la identificación de los metabolitos que orientaron a la ruta metabólica que estaba afectada. De los diagnósticos obtenidos, el 83 % presentó metabolitos que correspondían a alteraciones mitocondriales, lo cual subraya el papel central del metabolismo mitocondrial en epilepsias sin causa aparente.

Por ejemplo, la enfermedad de sustancia blanca evanescente, es una leucoencefalopatía causada por mutaciones bialélicas en los genes *EIF2B1–EIF2B5*, que codifican subunidades del factor de iniciación eIF2B, nuestra paciente presentaba una variante en homocigosis en el gen *EIF2B2*^{28,29}. El eIF2B actúa como un modulador esencial de la traducción proteica dependiente de GTP, regulando la regeneración de eIF2-GTP y, por ende, la tasa global de iniciación de la síntesis proteica³⁰. Su actividad es crucial para el acoplamiento entre la expresión génica nuclear y mitocondrial, garantizando la síntesis coordinada de subunidades que conforman los complejos de la cadena respiratoria. Las mutaciones patogénicas en estos genes alteran este equilibrio traduccional, lo que conlleva una disminución en la expresión y el ensamblaje adecuado de proteínas mitocondriales³¹. Como consecuencia, se compromete la integridad funcional de la cadena de transporte de electrones, generando una disminución en la capacidad de la fosforilación oxidativa, afectando de manera secundaria la homeostasis energética celular con incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), disfunción mitocondrial y alterando la viabilidad neuronal, siendo los oligodendrocitos y astrocitos los más vulnerables, perpetuando un estrés crónico

glial^{32,33}. Los biomarcadores encontrados en la orina de la paciente indicaban disfunción mitocondrial, particularmente en la CTE.

Los hallazgos encontrados en la paciente con deficiencia de la subunidad E3 del complejo piruvato deshidrogenasa, también mostraba un patrón en la orina de alteración en la función mitocondrial. Lo cual se explica debido a que la subunidad E3 (dihidrolipoamida deshidrogenasa) es compartida por la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH) y α -cetoglutarato deshidrogenasa; su defecto bloquea la conversión de piruvato a acetil-CoA y reduce la oxidación de 2-cetoglutarato, con acumulación de lactato, piruvato y 2-cetoglutarato y alteraciones en la fosforilación oxidativa^{34,35}.

La paciente con diagnóstico de encefalopatía relacionada con *DNM1L* por defecto de fisión mitocondrial y peroxisomal se sospechó en primera instancia en una mitocondriopatía, principalmente por la presencia de metabolitos del ciclo de Krebs, aunque los hallazgos no fueron específicos para alguna patología precisa, nos permitió elegir el estudio moléculas más indicado el cual incluyera genes nucleares con involucro mitocondrial. El gen *DNM1L* codifica a la proteína DRP1, esencial para la fisión mitocondrial, y variantes patogénicas ocasionan mitocondrias elongadas, distribuidas anormalmente, disminución de la eficiencia respiratoria, incremento de ROS y acumulación de intermediarios del ciclo de Krebs^{36,37}. Los trastornos asociados a *DNM1L* presentan un espectro clínico amplio que abarca encefalopatía del desarrollo, epilepsia y disfunción multisistémica vinculada al metabolismo energético. Aunque se han descrito variantes con herencia autosómica dominante y recesiva, la mayoría corresponde a variantes heterocigotas. Se ha observado relación genotipo-fenotipo, se ha visto que aquellas que caen en el dominio GTPasa con variantes en heterocigosis se asocian con fenotipos relativamente más estables y con mayor prevalencia de ataxia y neuropatía periférica; la variante identificada en nuestra paciente p.Arg208His se encontraba en dicho dominio. Por otro lado, las variantes bialélicas, principalmente las que generan proteínas truncas, localizadas en este mismo dominio presentan un fenotipo con mayor gravedad, de inicio neonatal y pronóstico fatal en los primeros meses de vida³⁸. Hay que enfatizar que se han descrito individuos heterocigotos asintomáticos, lo cual sugiere que aún es necesario profundizar en los mecanismos patogénicos implicados, incluyendo la posibilidad de interacciones

génicas no caracterizadas o la presencia de variantes intrónicas profundas no detectadas por las metodologías convencionales.

Gracias a que varios pacientes pudieron realizar estudios moleculares, como paneles de genes o exoma completo con CNV y genoma mitocondrial, se pudo llegar a diagnósticos precisos como fue el caso la paciente con un fenotipo sobrelapante de una encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 85 ligada al X con albinismo oculocutáneo tipo 1. En ella se encontraron metabolitos involucrados en el ciclo de Krebs, podría explicarse debido a que el gen *SMCIA* es parte del complejo cohesina y regula la arquitectura de la cromatina; la disfunción de cohesina puede desregular genes de biogénesis mitocondrial como *PGC-1α*, *NRF1*, *TFAM* y vías de estrés oxidativo, generando disfunción mitocondrial secundaria³⁹⁻⁴¹. Otro hallazgo interesante fue la presencia de ácido homovanílico y vanilmandélico, ya que en algunos pacientes puede explicarse por un estado neuro-energético oxidativamente estresado, sin embargo, fue la única paciente con este hallazgo. Las variantes bialélicas en el gen *TYR*, que codifica para la enzima tirosinasa, la cual tiene actividad catalítica de tirosina hidroxilasa y dopa oxidasa, y requiere cobre para la síntesis de melanina^{41,42}. Esto explica el fenotipo con hipopigmentación de la paciente, pero para explicar los metabolitos en ácidos orgánicos, se plantea la hipótesis que un incremento de tirosina ocurre debido al bloqueo de la vía comentada anteriormente y terminar dirigiéndose a la biosíntesis de las catecolaminas.

En el paciente con la deficiencia de coenzima Q10 (CoQ10), los metabolitos que se obtuvieron en los ácidos orgánicos reflejaban alteraciones de la cadena respiratoria. Lo cual concuerda con el hecho que la CoQ10 está involucrada en la transferencia de electrones de los complejos I/II al complejo III, así como ser un antioxidante liposoluble, beta oxidación de ácidos grasos y metabolismo de pirimidinas. Algo importante de enfatizar es el hecho que los trastornos que involucran a la síntesis de CoQ10 tienen una herencia autosómico recesiva, es decir, requieren de al menos 2 variantes para presentar la enfermedad⁴⁴⁻⁴⁶. El paciente presentaba una delección completa de la secuencia codificante en heterocigosis del gen *COQ2*, lo cual, en teoría, no debería generar alteraciones tan graves. Sin embargo, en un estudio⁴⁷ evaluaron la actividad residual de la CoQ10 y su grado de daño, demostrando que a una deficiencia grave (<20% de actividad residual) afectaba en mayor medida la síntesis de ATP pero genera menor estrés oxidativo; en comparación de una deficiencia intermedia (30-

40%) notaron un incremento de estrés oxidativo medido por la generación de ROS mitocondrial. Aunque no se sabe con certeza por qué ocurre, se especula que una transferencia ineficiente de electrones del complejo I y II de la cadena de transporte de electrones al III, resulta en una mayor fuga de electrones al oxígeno molecular y la generación de superóxido, así como en una mayor producción de la isoforma inestable semiquinona de la CoQ10, que es un importante sitio de producción de ROS⁴⁷⁻⁴⁹. Si al paciente se le hubiera realizado en primera instancia un estudio molecular, incluso detectándose la delección heterocigota, es probable que no se le hubiera dado este enfoque. Se inició con la suplementación de CoQ10 a 10mg/kg/día antes de contar con un estudio molecular, lo que modificó significativamente su evolución clínica con disminución de los espasmos epilépticos. Posterior al resultado molecular, se modificó la dosis a 50mg/kg/día, con una respuesta favorable. Esto refuerza la necesidad del uso complementario de estudios metabólico-genéticos y el permitirnos indagar a fondo las repercusiones metabólicas.

El único paciente que presentó una acidemia orgánica, la cual la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3MCC), se realizó intervención con cambios dietéticos con una dieta hipoproteica controlada de leucina y la administración de L-carnitina a dosis de 50mg/kg/día⁵⁰. Actualmente ha permanecido sin crisis convulsivas con una respuesta favorable al tratamiento.

Correlación entre biomarcadores metabólicos y manifestaciones clínicas

Dentro de los metabolitos reportados en ácidos orgánicos, hubo 31 que tuvieron una asociación estadísticamente significativa con los siguientes datos clínicos: hipotonía, TEA, TDAH, ansiedad, regresión del desarrollo, RGD/DI, trastorno del lenguaje, cambios del comportamiento y espasticidad. Si bien, aunque no en todos los pacientes se puede establecer una causa, estos estudios metabólico-genéticos nos permiten ver el impacto de la disfunción neuro-energética, dando la pauta para indagar más en el entendimiento de la metabolómica relacionada con la epilepsia, las vías del ciclo de Krebs, CTE, fosforilación oxidativa, oxidación de ácidos grasos, metabolismo de aminoácidos, y, sobre todo, en como estas alteraciones generan disfunción mitocondrial.

Las mitocondrias, más allá de su papel en la producción de ATP, funcionan como centros de señalización y regulación epigenética, e involucradas en los siguientes procesos: liberación de citocromo c como señal apoptótica; la activación de AMPK que regula fisión y fusión mitocondrial; la producción de ROS que modulan factores de transcripción; la liberación de ADN mitocondrial que desencadena respuestas inmunes; y la exportación de metabolitos del ciclo del Krebs⁵¹. En la Figura 4 se ilustra los pasos del ciclo, así como algunos de los metabolitos que se identificó asociación:

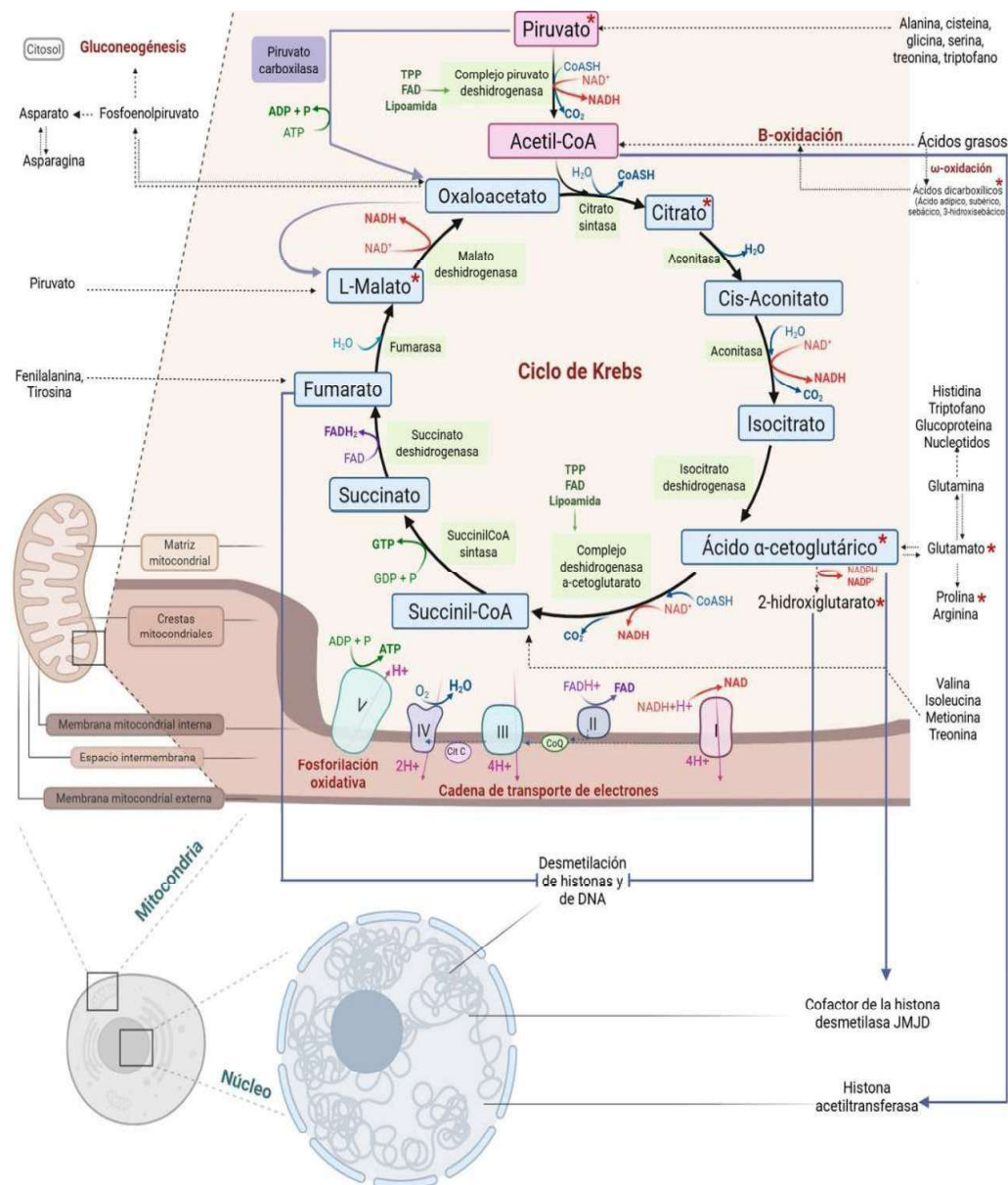


Figura 4: El ciclo de Krebs inicia con la condensación del acetil-CoA, generado a partir de la oxidación de ácidos grasos, aminoácidos o piruvato, con el oxaloacetato para producir citrato, que luego se isomeriza a isocitrato; a partir de allí se generan α -cetoglutarato, succinil-CoA, succinato, fumarato, malato y nuevamente oxaloacetato. En cada paso se transfieren electrones a NAD^+ o FAD , generando NADH y FADH_2 que alimentan la cadena respiratoria (complejos I-II) para producción de ATP mediante fosforilación oxidativa. Este acoplamiento mitocondrial asegura la regeneración de cofactores redox, la producción de energía y el suministro de intermediarios biosintéticos^{51,52}.

Líneas negras punteadas: Indican metabolitos o rutas que interactúan con el ciclo de Krebs de manera indirecta, ya sea alimentándolo o recibiendo intermediarios; Líneas negras continuas: Representan rutas metabólicas directamente conectadas al ciclo de Krebs; Texto en rojo en negritas: Vías metabólicas específicas; Asterisco rojo: Marca los metabolitos con elevación estadísticamente significativa en los datos clínicos analizados; Rectángulos verde y morado: Corresponden a enzimas y complejos enzimáticos, mostrando los pasos catalizados dentro del ciclo; Rectángulos azules: Representan los intermediarios del ciclo de Krebs; Rectángulo rosa: Indica el sustrato de entrada que inicia el ciclo, proveniente de piruvato, β -oxidación o catabolismo aminoacídico; Línea azul continua: Señala metabolitos y cofactores con función epigenética, involucrados en acetilación y desmetilación del DNA y de histonas. Texto verde en negritas: Identifica cofactores y moléculas de transferencia redox o energética esenciales para el ciclo y la fosforilación oxidativa. ADP: Adenosín difosfato, P: Fosfato inorgánico, ATP: Adenosín trifosfato, TPP: Pirofosfato de tiamina, FAD: Flavín adenín dinucleótido, CoASH: Coenzima A, CO₂: Dióxido de carbono, NAD⁺: Nicotinamida adenín dinucleótido, NADH: Nicotinamida adenín dinucleótido, H₂O: Agua, GTP: Guanosín trifosfato, GDP: Guanosín difosfato, FADH₂: Flavín adenín dinucleótido, H⁺: Hidrogeno, CoQ: Coenzima Q (ubiquinona), O₂: Oxígeno, DNA: Ácido desoxirribonucleico. Imagen creada en bioreder.com

Los metabolitos directamente implicados en el ciclo de Krebs que se encontraron elevados de manera significativa constituyen marcadores clave de la eficiencia mitocondrial⁵¹⁻⁵³:

- El ácido pirúvico representa la puerta de entrada al ciclo, su conversión a acetil-CoA es esencial para mantener el flujo de carbono hacia el ciclo de Krebs. La disfunción del complejo piruvato deshidrogenasa o una saturación del estado redox por elevación de NADH/NAD⁺, desvía el piruvato hacia la formación de lactato.
- El ácido láctico se genera cuando la fosforilación oxidativa es ineficiente, provocando acumulación de NADH citosólico que no puede oxidarse en la mitocondria; este desequilibrio inhibe enzimas como las deshidrogenasas de isocitrato y α -cetoglutarato. Asimismo, el exceso de lactato puede inducir

lactilación de residuos lisina en histonas, un mecanismo emergente de regulación epigenética ligado a la plasticidad neuronal

- Este déficit energético repercute también en la desacetilación de histonas y la hipometilación del ADN, debido a la reducción del acetil-CoA disponible para acetiltransferasas de histonas (HAT), afectando la expresión génica neuronal, la maduración sináptica y vulnerabilidad neuronal ante estrés metabólico
- El ácido málico, intermediario tardío del ciclo, refleja la actividad del malato deshidrogenasa mitocondrial; su déficit provoca acumulación citosólica de NADH, reduciendo la oxidación del piruvato y desacoplando la cadena de transporte de electrones. Esta alteración del flujo malato/oxaloacetato compromete la síntesis de aspartato y glutamato, afectando la neurotransmisión y la plasticidad cerebral; además, el desequilibrio redox activa factores HIF-dependientes que modulan epigenéticamente la expresión génica.
- El ácido cítrico, primer producto del ciclo, es transportado al citosol y escindido por la enzima citrato liasa en acetil-CoA y oxaloacetato; esta reacción genera el pool de acetil-CoA citosólico que utilizan las HATs para la acetilación de histonas, modulando la apertura de la cromatina.
- La acumulación de ácido glutárico impide la formación de succinil-CoA al inhibir la enzima succinato deshidrogenasa del complejo II. Esta acumulación induce glutarilación aberrante de histonas por modificaciones post-trasduccionales, además genera neurotoxicidad, daño estriatal.
- Por último, el ácido 2-hidroxiglutarico, derivado del α -cetoglutarato, actúa inhibiendo competitivamente a las dioxigenasas dependientes de α -cetoglutarato (TET) y a las histonas desmetilasas que contienen el dominio JumonjiC (JmjC), implicadas en la desmetilación del ADN y de histonas; su acumulación produce hipermetilación global del ADN, silenciamiento génico neuronal y defectos en la diferenciación celular. Cuando los niveles de α -cetoglutarato disminuyen debido a alteraciones de la CTE se activa el mecanismo de carboxilación reductora dependiente de glutamina, esta activación de la glutaminólisis convierte la glutamina en glutamato, posteriormente a α -cetoglutarato y permite generar citrato.
- La alteración del NADH/FADH₂ y de la CTE incrementa el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.

En paralelo, varios metabolitos indirectamente relacionados con el ciclo de Krebs también se encontraron presentes^{51,54-57}:

- El ácido etilmalónico y los ácidos dicarboxílicos (adípico, subérico, sebácico, 3-OH-sebácico, 5-OH-hexanoico) son marcadores de bloqueos en la β -oxidación mitocondrial o disfunción de la cadena respiratoria, ya que al disminuir la generación de acetil-CoA y FADH₂, se compromete el flujo hacia el ciclo de Krebs y la CTE; su acúmulo provoca estrés oxidativo, activación de vías de ω -oxidación y alteraciones epigenéticas por exceso de especies reactivas y productos de oxidación lipídica generando modificaciones oxidativas de histonas y ADN.
- Los ácidos 3-OH-isobutírico y 2-ceto-3-metilvalérico, derivados del catabolismo de valina e isoleucina, indican una reducción del flujo anaplerótico (intermediarios del ciclo del Krebs se extraen de la mitocondria para fines biosintéticos, el ciclo debe reponerse para que siga funcionando), principalmente en la generación de succinil-CoA.
- La tigililglicina y el ácido 2-etil-3-hidroxiopropiónico, conjugados de glicina derivados del metabolismo de isoleucina y acilos de cadena media, reflejan defectos de la transferencia de electrones a la CTE mediante ETF/ETFDH.
- Finalmente, la L-prolina, al convertirse en glutamato y posteriormente en α -cetoglutarato, alimenta el ciclo de Krebs y regula el estado redox; si su oxidación está alterada, la disminución de α -cetoglutarato limita la actividad de las dioxigenasas epigenéticas, conduce a hipermetilación y afecta la sinaptogénesis.

En conjunto, tanto los metabolitos directos como los indirectos delinean una red interconectada donde la alteración del flujo de electrones, del estado redox y del metabolismo anaplerótico impacta la función mitocondrial y nuclear⁵¹. Los datos clínicos observados, como la epilepsia, hipotonía, espasticidad, regresión del desarrollo, trastornos del lenguaje y del comportamiento, son la expresión fenotípica de una disfunción bioenergética epigenéticamente modulada. El entendimiento de la metabolómica en la epilepsia de etiología metabólico-genética permitirá al paciente tener una medicina de precisión, con una terapéutica dirigida a restaurar la homeostasis mitocondrial y la bioenergética neuronal.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

La incorporación de estudios genético metabólicos en el abordaje de pacientes con epilepsia de etiología desconocida resulta de suma relevancia. Muchas de las enfermedades metabólicas hereditarias pueden presentarse inicialmente con crisis epilépticas, especialmente en la infancia, y tienen una amplia heterogeneidad clínica. Aunque su frecuencia es baja, el identificarlas de manera oportuna permite brindar tratamiento específico.

En este estudio, el diagnóstico etiológico se logró en 1 de cada 5 pacientes, resaltando la importancia de incorporar los estudios metabólicos de manera sistemática dentro del algoritmo diagnóstico de epilepsia de causa no esclarecida, especialmente en poblaciones pediátricas; adicionalmente, no sólo ofrece diagnósticos, sino que también tiene implicaciones terapéuticas concretas, permitiendo intervenir de manera dirigida, mejorando el pronóstico y calidad de vida del paciente.

CAPÍTULO X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48.
3. Myers KA, Johnstone D, Dymont DA. Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions. *Clin Genet*. 2019;95(1):95-111. doi:10.1111/cge.13414.
4. Pesqueira GQ, San-Juan D, Albarrán RH, Vazquez ML, Canales GQ, Pesqueira JG. A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Mexico during 1970 to 2020. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(1):74-80. doi:10.1055/s-0042-1758647.
5. Rastin C, Schenkel LC, Sadikovic B. Complexity in genetic epilepsies: A comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14606. doi:10.3390/ijms241914606.
6. López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos: concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015;30(7):439-46.
7. Reddy C, Saini AG. Metabolic epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2021;88(10):1025-32. doi:10.1007/s12098-021-03780-5.
8. Lado FA, Ahrens SM, Riker E, Muh CR, Richardson RM, Gray J, et al. Guidelines for specialized epilepsy centers: Executive summary of the report of the National Association of Epilepsy Centers Guideline Panel. *Neurology*. 2024;102(4):e208087. doi:10.1212/WNL.0000000000208087.
9. Lee IC. Approach to neurological channelopathies and neurometabolic disorders in newborns. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1244. doi:10.3390/life11111244.
10. Wang J, Lin ZJ, Liu L, Xu HQ, Shi YW, Yi YH, et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure*. 2017;44:11-20. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.030.
11. Mastrangelo M. Actual insights into treatable inborn errors of metabolism causing epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(1):13-23. doi:10.4103/JPN.JPN_160_16.
12. Tumiene B, Ferreira CR, Van Karnebeek CDM. Overview of metabolic epilepsies. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):508. doi:10.3390/genes13030508.
13. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: The re-definition of “inborn metabolic diseases”. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(6):1003-6. doi:10.1007/s10545-015-9857-7.

14. Tumienè B, Peterlin B, Maver A, Utkus A. Contemporary scope of inborn errors of metabolism involving epilepsy or seizures. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):1781-6.
15. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):164-77. doi:10.1002/jimd.12365.
16. Almannai M, El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism with seizures. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):279-99. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.009.
17. Sharma S, Prasad A. Inborn errors of metabolism and epilepsy: Current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1384. doi:10.3390/ijms18071384.
18. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(1):23-36. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04409.x.
19. Prasad AN, Hoffmann GF. Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders: Diagnosis and management. *Can J Neurol Sci.* 2010;37(3):350-8.
20. Wolf NI, García-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):609-17.
21. Tumienè B, Maver A, Writzl K, Hodžić A, Čuturilo G, Kuzmanić-Šamija R, et al. Diagnostic exome sequencing of syndromic epilepsy patients in clinical practice. *Clin Genet.* 2018;93(5):1057-62.
22. Campistol J. Epilepsy in inborn errors of metabolism with therapeutic options. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23(4):321-31.
23. Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic seizures. *Front Neurol.* 2021;12:640371. doi:10.3389/fneur.2021.640371.
24. Van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JJY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA, et al. Metabolic evaluation of epilepsy: A diagnostic algorithm with focus on treatable conditions. *Front Neurol.* 2018;9:1016. doi:10.3389/fneur.2018.01016.
25. Dulac O, Plecko B, Gataullina S, Wolf NI. Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):727-39.
26. Benini R, Asir N, Yasin A, Mohamedzain AM, Hadid F, Vasudeva DM, et al. Landscape of childhood epilepsies: A multi-ethnic population-based study. *Epilepsy Res.* 2022;185:106936. doi:10.1016/j.epilepsyres.2022.106936.
27. Maloney EM, O'Reilly ÉJ, Costello DJ. Causes and classification of first unprovoked seizures and newly diagnosed epilepsy in a defined geographical area: An all-comers analysis. *Seizure.* 2021;91:480-7. doi:10.1016/j.seizure.2021.08.016.

28. Filareto I, Cinelli G, Scalabrini I, Caramaschi E, Bergonzini P, Spezia E, et al. EIF2B2 gene mutation causing early onset vanishing white matter disease: A case report. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):128. doi:10.1186/s13052-022-01325-3.
29. Kakumoto T, Matsukawa T, Tokimura R, Tsuboyama Y, Hayashi Y, Mitsutake A, et al. Vanishing white matter disease with EIF2B2 c.254T>A variant. *Neurol Genet.* 2025;11(6):e200324. doi:10.1212/NXG.0000000000200324.
30. Van der Knaap MS, Fogli A, Boespflug-Tanguy O, Prust M. Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination/vanishing white matter. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Updated 2019 Apr 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/>
31. Raini G, Sharef R, Herrero M, Atzmon A, Shenoy A, Geiger T, et al. Mutant eIF2B leads to impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in vanishing white matter disease. *J Neurochem.* 2017;141(5):694-707. doi:10.1111/jnc.14024.
32. Herrero M, Mandelboum S, Elroy-Stein O. eIF2B mutations cause mitochondrial malfunction in oligodendrocytes. *Neuromolecular Med.* 2019;21(3):303-13. doi:10.1007/s12017-019-08551-9.
33. Herrero M, Daw M, Atzmon A, Elroy-Stein O. The energy status of astrocytes is the Achilles' heel of eIF2B-leukodystrophy. *Cells.* 2021;10(8):1858. doi:10.3390/cells10081858.
34. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):34-43. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.032.
35. Ebertowska A, Ludkiewicz B, Klejbor I, Melka N, Moryś J. Pyruvate dehydrogenase deficiency: Morphological and metabolic effects, creation of animal model to search for curative treatment. *Folia Morphol (Warsz).* 2020;79(2):191-7. doi:10.5603/FM.a2020.0020.
36. Zhang Z, Bie X, Chen Z, Liu J, Xie Z, Li X, et al. A novel variant of DNM1L expanding the clinical phenotypic spectrum: A case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):104. doi:10.1186/s12887-024-04536-2.
37. Liu X, Zhang Z, Li D, Lei M, Li Q, Liu X, et al. DNM1L-related mitochondrial fission defects presenting as encephalopathy: A case report and literature review. *Front Pediatr.* 2021;9:626657. doi:10.3389/fped.2021.626657.
38. Xu M, Li H, Huang S, Han X, Sun D, Fang F. Clinical and genetic characterization of DNM1L-related disorders: Insights into genotype–phenotype correlations. *Front Pediatr.* 2025;13:1672700. doi:10.3389/fped.2025.1672700.

39. Musio A. The multiple facets of the SMC1A gene. *Gene*. 2020;743:144612. doi:10.1016/j.gene.2020.144612.
40. Li J, Zhou Q, Liu L, He J. Effects of SMC1A on immune microenvironment and cancer stem cells in colon adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2023;12(11):12881-95. doi:10.1002/cam4.5891.
41. Hu C, Liu D, Xiao K, Zhou S, Wang Y, Sun D, et al. Nonsense mutations of SMC1A gene cause early onset epilepsy limited to females with cluster seizures: Response to ketogenic diet add-on therapy. *Neurol Asia*. 2021;26(1):55-62.
42. Tzin V, Galili G. The biosynthetic pathways for shikimate and aromatic amino acids in *Arabidopsis thaliana*. *Arabidopsis Book*. 2010;8:e0132. doi:10.1199/tab.0132.
43. Seruggia D, Josa S, Fernández A, Montoliu L. The structure and function of the mouse tyrosinase locus. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33(6):800-17. doi:10.1111/pcmr.12942.
44. Mao X, Chen X, Wang B, Soler I, Chen S, Shen Y. Further defining the critical genes for the 4q21 microdeletion disorder. *Am J Med Genet A*. 2017;173(1):120-5. doi:10.1002/ajmg.a.37966.
45. Streento E, Gustafson D, et al. Antenatal description of large 4q21.21–q21.23 deletions and outcomes. *Mol Genet Genomic Med*. 2023;11(4):e2169. doi:10.1002/mgg3.2169.
46. Bonnet C, et al. Microdeletion at chromosome 4q21 defines a new emerging syndrome with marked growth retardation, mental retardation and absent or severely delayed speech. *J Med Genet*. 2010;47(6):377-84. doi:10.1136/jmg.2009.073924.
47. Mantle D, Millichap L, Castro-Marrero J, Hargreaves IP. Primary coenzyme Q10 deficiency: An update. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(8):1652. doi:10.3390/antiox12081652.
48. Valtovirta E, Oxtan L, Avala C. Phenotypic behavior of a 5-year-old male with a novel 4q21 microdeletion. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(3):296-301. doi:10.4103/1817-1745.165716.
49. Komatsu K, Ndung'u B, Hedrington M, Kalvelesh K. Heterogeneity and clinical variability in patients with 4q21 microdeletion syndrome. *Mol Cytogenet*. 2015;8:11. doi:10.1186/s13039-015-0120-9.
50. Rangel-Córdova EA, Martínez-de Villarreal LE, Torres-Sepúlveda R. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry in the Mexican population. *Medicina Universitaria*. 2009;11(45):238-42. doi:10.1016/S1665-5796(09)80021-X.
51. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*. 2020;11:102. doi:10.1038/s41467-019-13668-3.

52. Norat P, Soldozy S, Sokolowski JD, Gorick CM, Kumar JS, Chae Y, et al. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders: Exploring mitochondrial transplantation. *NPJ Regen Med.* 2020;5(1):22. doi:10.1038/s41536-020-00107-x
53. Jiménez-Uribe AP, Hernández-Cruz EY, Ramírez-Magaña KJ, Pedraza-Chaverri J. Involvement of tricarboxylic acid cycle metabolites in kidney diseases. *Biomolecules.* 2021;11(9):1259. doi:10.3390/biom11091259.
54. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJA. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid β -oxidation and its genetic disorders. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:23-44. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105045.
55. Zhang W, Zhang L, Yao H, Wang Y, Zhang X, Shang L, et al. Long-chain dicarboxylic acids play a critical role in inducing peroxisomal β -oxidation and hepatic triacylglycerol accumulation. *J Biol Chem.* 2023;299(9):105174. doi:10.1016/j.jbc.2023.105174.
56. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: Insights from human and animal studies. *Biosci Rep.* 2016;36(1):e00281. doi:10.1042/BSR20150240.
57. MacLean A, Legendre F, Appanna VD. The tricarboxylic acid (TCA) cycle: A malleable metabolic network to counter cellular stress. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2023;58(1):81-97. doi:10.1080/10409238.2023.2188355.

ANEXOS

Nombre del metabolito	Abreviación
Carnitina libre	C0
Acetilcarnitina	C2
Propionilcarnitina	C3
Malonilcarnitina / 3-hidroxi-butilcarnitina	C3DC/C4OH
Butirilcarnitina	C4
Metilmalonil / 3-hidroxi-isovalericarnitina	C4DC/C5OH
Isovalericarnitina	C5
Tiglicarnitina	C5:1
Glutarilcarnitina / 3-hidroxi-hexanoilcarnitina	C5DC/C6OH
Hexanoilcarnitina	C6
Adipilcarnitina	C6DC
Octanoilcarnitina	C8
Octenoilcarnitina	C8:1
Decanoilcarnitina	C10
Decenoilcarnitina	C10:1
Decadienoilcarnitina	C10:2
Dodecanoilcarnitina	C12
Dodecenoilcarnitina	C12:1
Tetradecanoilcarnitina (miristoilcarnitina)	C14
Tetradecenoilcarnitina	C14:1
Tetradecadienoilcarnitina	C14:2
3-hidroxi-tetradecanoilcarnitina	C14OH
Hexadecanoilcarnitina (palmitoilcarnitina)	C16
Hexadecenoilcarnitina	C16:1
3-hidroxi-hexadecanoilcarnitina	C16OH
3-hidroxi-hexadecenoilcarnitina	C16:1OH
Octadecanoilcarnitina (estearoilcarnitina)	C18
Octadecenoilcarnitina (oleilcarnitina)	C18:1
Octadecadienoilcarnitina (linoleilcarnitina)	C18:2
3-hidroxi-octadecanoilcarnitina	C18OH
3-hidroxi-octadecenoilcarnitina	C18:1OH

Anexo1. Lista de acilcarnitinas analizadas en el perfil de Aminoácidos y Acilcarnitinas

Nombre del metabolito					
1	Ácido acético	29	Ácido 2,3-di-OH-butírico	57	Ácido cítrico
2	Ácido láctico	30	Ácido 3-metilglutacónico	58	Ácido 3-(3-hidroxifenil)-3-hidroxiopropanoico
3	Ácido 2-OH-isobutírico	31	Ácido citramálico	59	Ácido 3-OH-octanodioico
4	Ácido glicólico	32	Isovalerilglicina	60	Ácido vainilmandélico
5	Ácido 2-OH-butírico	33	Ácido adípico	61	Ácido sebácico
6	p-cresol	34	Ácido málico	62	Ácido 4-OH-fenilacético
7	Ácido 3-OH-propiónico	35	L-prolina	63	Ácido 4-OH-fenilpirúvico
8	Ácido pirúvico	36	3-OH-adípico + trazas 7-octanoico	64	Ácido vainilpropiónico
9	Ácido 3-OH-isobutírico	37	Ácido 2-furanfurandicarboxílico	65	Ácido indolacético
10	Ácido 3-metil-2-OH-butírico	38	Ácido 3-metil-adípico	66	Ácido palmítico
11	Ácido 2-metil-3-OH-butírico	39	Ácido octanoico	67	Ácido salicilúrico
12	Ácido 3-OH-isovalérico	40	Triglicerilglicina	68	Ácido 3-OH-hipúrico
13	Ácido metilmalónico	41	Ácido 2-OH-glutárico	69	Ácido 4-OH-hipúrico
14	Ácido 2-etil-3-OH-propiónico	42	Ácido 3-OH-glutárico	70	Ácido 3-OH-sebácico
15	Ácido benzoico	43	Ácido 3-OH-3-metilglutárico	71	Ácido oleico
16	Ácido etilmalónico	44	Ácido 4-OH-benzenacético	72	Ácido linoleico
17	Ácido fosfórico	45	Ácido 3-OH-fenilacético	73	N-acetiltirosina
18	Ácido 2-ceto-3-metilvalérico	46	Ácido 4-OH-fenilacético	74	Ácido 2-ceto-3-metilvalérico
19	Ácido succínico	47	Ácido 2-cetoglutárico	75	Ácido esteárico
20	Ácido metilsuccínico	48	Furoilglicina	76	Ácido pimélico
21	Ácido fumárico	49	Ácido 3-OH-fenilpropiónico	77	3-metilcrotonilglicina
22	Ácido 5-OH-hexanoico	50	Ácido 3-OH-adípico	78	cis-4-tns-ciclohexilcarboxilato
23	Ácido 2,3-dioxibutírico	51	Ácido subérico	79	Ácido 2-cetoadípico
24	Ácido fenoxiacético	52	Ácido aconítico	80	Glicerol
25	Ácido 3,4-di-OH-butírico	53	Ácido vainílico	81	Ácido 3-indolacético
26	Ácido treo-2,3-diOH-2-metilbutírico	54	Ácido homovalínico	82	Ácido OH-fenilpropiónico
27	Ácido glutárico	55	Ácido azelaico	83	Ácido 2-cetoisocaproico
28	Ácido 3-metilglutárico	56	Ácido hipúrico	84	Ácido alfa-ceto-hexanediónico

Anexo 2. Lista de metabolitos analizados en ácidos orgánicos en orina

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Andrea Soto Aguirre

Candidata para el Grado de Especialista en Genética Médica

Tesis:

“IMPLEMENTACIÓN DE ALGORITMO DIAGNOSTICO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PATOLOGÍAS METABÓLICO-GENÉTICAS EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE CAUSA DESCONOCIDA”

Soy originaria de CDMX, Miguel Hidalgo, nacida el 20 de marzo de 1997 y crecí en Chihuahua, Chihuahua. Como formación académica, realice la primaria en la Escuela Henrri Wallon, la secundaria en la Escuela Secundaria Bilingüe Issac Newtown y la preparatoria en el TecMilenio.

Ingresé en el 2015 a la Universidad Autónoma de Chihuahua a la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas para la Licenciatura de Medico, Cirujano y Partero. Realicé mi servicio social en el Área Clínica del Instituto Nacional de Medicina Genómica y obtuve mi título con Mención Honorifica en agosto 2022.

Posteriormente ingresa a laborar en el Hospital Ángeles de Chihuahua hasta inicios del 2023, realizando capacitaciones medicas en expediente electrónico.

En marzo 2023 ingrese al posgrado en Genética Médica en el Departamento de Genética del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Realice una rotación nacional en el Instituto Nacional de Medicina Genómica en el Laboratorio de Diagnostico Genómico de octubre a noviembre en el 2025 y finalizare mi formación en la Especialidad en Genética Médica en febrero 2026.