

Reporte Especial

Metología para la Clasificación y definición de los síndromes epilépticos con una lista de síndromes: Reporte del Grupo de Trabajo de ILAE en Nosología y Definiciones

**Elaine C. Wirrell¹ | Rima Nabbout^{2,3} | Ingrid E. Scheffer⁴ | Taoufik Alsaadi⁵ |
Alicia Bogacz⁶ | Jacqueline A. French⁷ | Edouard Hirsch⁸ | Satish Jain⁹ |
Sunao Kaneko¹⁰ | Kate Riney^{11,12} | Pauline Samia¹³ | O. Carter Snead¹⁴ |
Ernest Somerville¹⁵ | Nicola Specchio¹⁶ | Eugen Trinkka^{17,18,19} | Sameer
M. Zuberi^{20,21} | Simona Balestrini^{22,23,24} | Samuel Wiebe²⁵ | J. Helen Cross^{26,27} | Emilio
Perucca^{28,29} | Solomon L. Moshé³⁰ | Paolo Tinuper^{31,32}**

¹Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

²Reference Center for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker–Sick Children Hospital, Public Hospital Network of Paris, member of EpiCARE, Paris, France

³Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research, Mixed Unit of Research 1163, University of Paris, Paris, France

⁴Austin Health and Royal Children’s Hospital, Florey Institute, Murdoch Children’s Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

⁵Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

⁶Faculty of Medicine, Clinics Hospital, Institute of Neurology, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

⁷New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

⁸Francis Rohmer Neurology Epilepsy Unit, National Institute of Health and Medical Research 1258, Federation of Translational Medicine of

Strasbourg, Strasbourg University, Strasbourg, France

⁹Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

¹⁰North Tohoku Epilepsy Center, Minato Hospital, Hachinohe, Japan

¹¹Neurosciences Unit, Queensland Children’s Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

¹²Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

¹³Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, Nairobi, Kenya

¹⁴Department Pediatrics [Neurology], Faculty of Medicine, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁵Prince of Wales Hospital and University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

¹⁶Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children’s Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy

¹⁷Department of Neurology, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

¹⁸Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

¹⁹Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

²⁰Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children and Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

²¹Collaborating Centre of European Reference Network EpiCARE, Glasgow, UK

²²Neuroscience Department, Meyer Children’s Hospital–University of Florence, Florence, Italy

²³Department of Clinical and Experimental Epilepsy, University College London Queen Square Institute of Neurology, London, UK

²⁴Chalfont Centre for Epilepsy, Buckinghamshire, UK

²⁵Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

²⁶Programme of Developmental Neurosciences, University College London National Institute for Health Research Biomedical Research Centre Great Ormond Street Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK

²⁷Young Epilepsy Lingfield, Lingfield, UK

²⁸Department of Neurosciences, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

²⁹Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

³⁰Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

³¹Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

³²Institute of Neurological Sciences, Scientific Institute for Research and Health Care, Bologna, Italy ¹

Traducción realizada por Keryma Acevedo G. Neurologa Infantil , profesora en Pontificia Universidad Católica de Chile, Presidente Liga Chilena contra la Epilepsia, Santiago, Chile

Revisión realizada por Jaime Carrizosa, Neurólogo Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia

Correspondencia

Elaine C. Wirrell, Child and Adolescent Neurology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. Email: wirrell.elaine@mayo.edu

Resumen

Los Síndromes Epilépticos se han reconocido por hace más de 50 años, como fenotipos electroclínicos distintivos con implicancias terapéuticas y pronósticas. Sin embargo, no existe una clasificación de síndromes epilépticos formalmente aceptada por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). El Grupo de Trabajo de la ILAE en Nosología y Definiciones, fue establecido para alcanzar consensos en relación a que entidades cumplieran los criterios para síndrome epiléptico, y proveer definiciones para cada uno de estos síndromes.

Definimos un síndrome epiléptico como un grupo de características clínicas y electroencefalográficas, la mayoría de las veces apoyadas por hallazgos etiológicos específicos (estructurales, genéticos, metabólicos, inmunes e infecciosos). El diagnóstico de un síndrome en un individuo con epilepsia, frecuentemente asocia implicancias pronósticas y de tratamiento. Los síndromes frecuentemente tienen presentaciones edad dependientes y un rango específico de comorbilidades. Esta publicación describe los principios y procesos que deben guiar la identificación, tanto en niños como en adultos, e incluye plantillas con los datos clínicos para cada síndrome. Dividimos los síndromes en la edad típica de inicio y luego fueron caracterizados más detalladamente de acuerdo a las crisis, al tipo de epilepsia, y la asociación con encefalopatía epiléptica y/o del desarrollo, o deterioro neurológico progresivo. Las definiciones para cada síndrome epiléptico están contenidas dentro de cada uno de los trabajos de consenso.

Palabras Claves: Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo, Electroencefalograma, Epilepsia Focal, Epilepsia Idiopática Generalizada, Semiología

Puntos Clave

- Un síndrome epiléptico es un conjunto de características clínicas y del EEG, generalmente apoyadas por hallazgos etiológicos específicos.
- El diagnóstico de un síndrome en un individuo con epilepsia, frecuentemente asocia implicancias pronósticas y terapéuticas.
- Los síndromes pueden subdividirse entre aquellos con (1) crisis de inicio generalizadas (2) crisis de inicio focal (3) crisis de inicio focal y generalizado, y (4) encefalopatías epilépticas y/o del desarrollo o con deterioro neurológico progresivo.
- Los síndromes también se dividen de acuerdo a la edad de inicio

1.- Historia del concepto síndrome epiléptico

Los síndromes epilépticos fueron reconocidos como una condición característica, mucho antes que se propusiera la primera clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en 1985. Estos síndromes tienen fenotipos electroclínicos característicos. Por ejemplo, la primera descripción clínica del Síndrome de West, data de 1841, cuando el Dr.W.J. West describió la semiología clínica de los espasmos de su hijo, (ref1), seguido por la descripción del patrón electroencefalográfico (EEG) en 1952 de Gibbs y Gibbs, característico de hipsarritmia

(ref. 2). Lennox reconoció las características del patrón EEG del Síndrome de Lennox- Gastaut en 1950, que fue seguido por la publicación de Gastaut y cols.1 de la primera descripción electroclínica en 1966. (ref. 3 y 4). La epilepsia de ausencia infantil (EAI), fue descrita inicialmente por Tissot en 1770. (ref. 5). El término “picnolepsia” fue introducido por Sauer en 1916 (ref6), traducida al inglés por Adie en 1924(ref. 7), y posteriormente definida en 1955. (ref. 8). Sin embargo, los criterios centrales, y los límites de estos síndromes, no fueron bien delineados. Otros síndromes que también fueron descritos por uno o dos grupos sin un consenso con respecto a su existencia en la comunidad epileptológica.

En Julio de 1983, se organizó una reunión histórica, por el Centre Saint Paul en Marsella, con la participación de 30 expertos internacionales en epilepsia de 13 países, e incluyeron a miembros de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. Se llegó al consenso de una definición de síndrome epiléptico, que después fue adaptada por la ILAE, delineando los criterios para el diagnóstico para cada uno de los síndromes, utilizando características clínicas, así como de EEG, y de la etiología, cuando eran conocidas, así como documentando las evoluciones. Las actas de esas reuniones son conocidas como “El Libro Azul”, y fueron publicadas en 1984. (ref. 9).

La propuesta para la Clasificación Revisada Clínica y Electroencefalográfica de Crisis, publicada por la ILAE en 1981, entregó un esquema básico para las crisis epilépticas, y destacó que la clasificación de los síndromes epilépticos, debía ser el siguiente paso lógico a abordar (ref10). La propuesta para la clasificación de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos, publicado por la ILAE, en 1985, definió a un síndrome epiléptico, “como un trastorno epiléptico, caracterizado por un grupo de signos y síntomas, que generalmente se presentan juntos. Estos signos y síntomas pueden ser clínicos, (por ejemplo, historia, tipo de crisis, tipo de recurrencia de crisis, y hallazgos neurológicos y psicológicos) o hallazgos encontrados por estudios complementarios, (por ejemplo, EEG, rayos X, TAC, Resonancia Magnética) (ref. 11). Se pensó que los síndromes no tenían necesariamente una sola etiología o pronóstico, considerando que algunos podrían representar conceptos más amplios, (ejemplo, el “Gran Mal, relacionado al sueño”), mientras otros podrían ser mucho más específicos, (por ejemplo, epilepsia mioclónica juvenil (EMJ).

La Clasificación Revisada, publicada en 1989, definió de forma similar un síndrome epiléptico, y destacó que las características que definían podían incluir el tipo de crisis, la etiología, anatomía, factores precipitantes, edad de inicio, severidad, cronicidad, ciclo diurno o circadiano y a veces el pronóstico (ref. 12). Nuevamente se destacó que algunos síndromes, podían evolucionar desde uno hacia otro, como los espasmos infantiles que pasan a un Síndrome de Lennox-Gastaut. (ref. 12)

La Comisión para la Clasificación y Terminología de la ILAE, publicó trabajos de consenso actualizados, tanto en la Clasificación de las Epilepsias, como en la Clasificación Operacional de los Tipos de Crisis en 2017. (ref. 13-15). El marco de trabajo revisado para los diferentes tipos de epilepsias, usa una aproximación multinivel, en el que el tercer nivel es el Síndrome Epiléptico, que fue definido como “una agrupación de características que tienden a ocurrir juntas, incluyendo tipo de crisis, EEG y hallazgos de imágenes” (ref. 13). Fue destacado que los síndromes, muchas veces, tienen características edad dependientes, como la edad de inicio y de remisión (cuando es aplicable), gatillantes de crisis, variación diurna y a veces el pronóstico. También pueden tener comorbilidades características, como disfunciones intelectuales y psiquiátricas, junto con hallazgos específicos en estudios de EEG y neuroimágenes. El marco de trabajo destacó, que a pesar que un síndrome epiléptico puede tener implicancias etiológicas asociadas, no había necesariamente una correlación de uno a uno con un diagnóstico etiológico subyacente. Por ello, tanto la etiología como

el diagnóstico de un síndrome epiléptico son piezas útiles y complementarias para el puzle diagnóstico, informando respecto al manejo óptimo y al pronóstico.

A pesar de que muchos síndromes epilépticos bien reconocidos fueron incluidos tanto en las propuestas de 1985 y en la de 1989 (ref. 11-12), nunca ha habido una definición de síndromes epilépticos formalmente aceptada por la ILAE. A continuación de las publicaciones de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE del año 2017, se creó la nueva Comisión de Trabajo en Nosología y Definiciones en 2017, que fue encargada de clasificar y definir los síndromes epilépticos. El objetivo de este trabajo es resumir la metodología que empleamos para cumplir esta tarea.

2.- METODOLOGÍA

2.1.- ¿Qué es un Síndrome Epiléptico?

La nueva Comisión de Trabajo de Nosología y Definiciones se reunió por primera vez en 2017, y consensó una definición de síndrome epiléptico como: “un grupo de características clínicas y EEG, la mayoría de las veces apoyadas por hallazgos etiológicos específicos (estructurales, genéticos, metabólicos, inmunes e infecciosos)”. El diagnóstico de un síndrome en un individuo con epilepsia, frecuentemente se asocia implicancias pronósticas y terapéuticas. Los síndromes con frecuencia tienen presentaciones edad dependientes y un rango de comorbilidades específicas.

El Grupo de Trabajo consideró si trastornos que terminan en crisis con características clínicas y electroencefalográficas específicas, que a su vez comprometen redes cerebrales focales determinadas, deberían considerarse como síndromes epilépticos. A pesar de que estas epilepsias, que involucran redes específicas, y epilepsias reflejas que tienen una constelación consistente de síntomas y hallazgos EEG, carecen de otras características que frecuentemente se ven en los síndromes epilépticos, como la inclusión de etiologías, pronósticos y un rango de comorbilidades específicos. Por lo tanto, no hemos incluido estas epilepsias como síndromes epilépticos. Sin embargo, reconocemos que ciertas epilepsias focales, (por ejemplo, insular, del cíngulo anterior, occipital), pueden cumplir con la definición consensuada de un síndrome epiléptico, pero se requiere más trabajo para delimitar esas características con mayor detalle.

Tradicionalmente los síndromes epilépticos han sido agrupados por la edad de inicio y establecimos grupos de trabajo con las siguientes divisiones: (1) De inicio neonatal y del lactante, (2) De inicio en la infancia, y (3) De inicio a una edad variable, así como (4) Epilepsias idiopáticas generalizadas (EIGs). Un síndrome tiene “edad de inicio variable”, si puede empezar tanto en pacientes con edad ≤ 18 años, como en aquellos con edad ≥ 19 años (por ejemplo, pacientes pediátricos y adultos). Para mantener la Clasificación de las Epilepsias de 2017, dividimos los síndromes, más allá de cada grupo etario, en generalizados, focales o generalizados y focales, basados en los tipos de crisis, y estableciendo una categoría separada para los síndromes con encefalopatía epiléptica o del desarrollo (EED), y síndromes con deterioro neurológico progresivo.

El término EED fue propuesto por la Clasificación de Epilepsias del año 2017, para describir una epilepsia asociada con un compromiso del desarrollo y que puede ser debido tanto a la etiología subyacente, como a la actividad epiléptica sobreimpuesta, o a ambas. (ref13). En ambos casos de EED, el inicio de la epilepsia y el compromiso del desarrollo, se ven desde una edad muy temprana de la vida. El desarrollo cerebral es un proceso que continúa hasta la adolescencia y el desarrollo normal temprano, no necesariamente excluye un problema del desarrollo. Sin embargo,

el término EED es más desafiante de aplicar cuando una epilepsia empieza en edades más tardías de la vida, posterior a un período prolongado de desarrollo normal. Ejemplos de esto último, incluyen el inicio del síndrome de Rasmussen o de una epilepsia mioclónica progresiva en un adolescente o adulto, con un desarrollo previamente normal. En otros casos, pueden presentarse problemas de neurodesarrollo sutiles, que gradualmente se hacen más aparentes, con el inicio o empeoramiento de las crisis. Por lo tanto, nosotros proponemos combinar el síndrome epiléptico, con EED y síndromes epilépticos con deterioro neurológico progresivo para incluir los grupos de síndromes que se asocian con compromiso cognitivo, con o sin otro deterioro neurológico, y reconocer que este compromiso puede ser secundario a una etiología subyacente, a la actividad epiléptica sobreimpuesta, o a ambas.

Posteriormente, nuestro grupo estableció los principios y esbozó las plantillas, para guiar los datos clínicos que debían ser incluidos para cada síndrome. Cada miembro del grupo de trabajo fue invitado a proponer nuevos síndromes que debían ser incluidos. Cada nuevo síndrome propuesto fue discutido en extenso, en reuniones presenciales del grupo de trabajo, y se tomó una decisión para incluirlo como un nuevo síndrome cuando se alcanzó la mayoría por votación.

2.1.1 Principios Guías

1.- El objetivo principal de nuestro grupo de trabajo fue el de definir síndromes epilépticos usando la terminología consistente con la Clasificación de Epilepsias y Tipos de Crisis del año 2017. (ref. 13-14), y delinear las características “típicas” de cada síndrome para facilitarle al equipo clínico su reconocimiento, así como un “rango” de hallazgos aceptados. También delineamos las “alertas”-específicas, que se observan raras veces en un síndrome, pero que no necesariamente son excluyentes.

2.- Esta herramienta debiera estar disponible en todo el mundo y debe ser aplicable en todas las regiones, tanto en las que se disponen de buenos recurso, como en aquellas con recursos limitados.

3.-Debe utilizarse un léxico claro, con nombres sindromáticos descriptivos, cuando esto sea posible. Los síndromes “con nombres propios “, deben ser evitados, salvo en algunas excepciones.

4.- Los grupos de síndromes relacionados deben ser identificados.

2.1.2 Modelos de datos clínicos

Una breve visión general que resume los conceptos claves, precede a cada modelo. Los modelos para cada síndrome incluyen:

- Epidemiología.
- Contexto clínico, incluyendo la edad de inicio (típica y rango), relación por sexo, antecedentes significativos en la historia (factores prenatales y perinatales, crisis febriles previas), cognición, desarrollo y examen neurológico al momento de presentación.
- Historia natural, incluyendo evolución desde o hacia otro síndrome, respuesta global a los medicamentos anticrisis epiléptica (MACs) y otras terapias, así como probabilidad de remisión y riesgo de comorbilidades específicas.
- Tipo de crisis, caracterizadas como obligadas, típicas, ocasionales y excluyentes.

- Hallazgos EEG, incluyendo actividad de fondo, descargas epileptiformes interictales, patrones ictales y factores gatillantes. Se destaca que pueden desarrollarse descargas focales o generalizadas incidentales en una pequeña proporción de la población. Por ejemplo, 0.7%-2% de los niños sin epilepsia, tienen espigas centrotemporales, consistentes con una epilepsia focal autolimitada (ref. 16,17), y pueden verse descargas de espiga-onda generalizadas en un 3.6% de las personas sin epilepsia (ref. 18). Por lo tanto, la presencia de dichas descargas debe ser interpretadas en el contexto de todo el panorama electroclínico.
- Hallazgos de neuroimágenes.
- Hallazgos genéticos: cuando se usa el término variante genética “patogénica”, implica que una variante “patogénica” o “probablemente patogénica” puede causar síndromes específicos.
- Otros estudios de laboratorios que puedan dar información relevante
- Diagnósticos diferenciales.

No proporcionamos recomendaciones para terapias anticrisis epiléptica para síndromes específicos, ya que no era el foco primario de este Grupo de Trabajo, considerando los niveles variables de evidencia científica disponible, y el diferente acceso a terapias alrededor del mundo. Sin embargo, identificamos MACs particulares que podrían exacerbar las crisis en síndromes específicos, y se destacan algunas asociaciones muy fuertes, como el tratamiento con dieta cetogénica para el síndrome por deficiencia de transportador de glucosa 1.

2.1.3 Proceso de definición de cada síndrome.

El sitio web de la ILAE, EpilepsyDiagnosis.org, que se ha desarrollado recientemente como un recurso educativo, contiene información detallada, de síndromes de epilépticos bien establecidos, y dio un excelente punto de partida para nuestro trabajo. EpilepsyDiagnosis.org fue propuesto en el año 2010 por la Comisión de Clasificación y Terminología de ILAE, teniendo como objetivo entregar un recurso de disponibilidad global a los trabajadores de la salud y centros de salud primaria y secundaria. El contenido de este sitio web es accesible al público utilizando un proceso de registro simple.

En el proceso de creación de EpilepsyDiagnosis.org, la Comisión acordó una plantilla para la recolección de datos, nomenclatura de crisis, características y datos EEG. Dos miembros del Grupo de Trabajo del Manual Diagnóstico 2013, fueron asignados para desarrollar el texto para cada síndrome, los cuales fueron revisados tanto como por la Comisión de Clasificación y Terminología, como también por la Comisión de EEG en el año 2013. Se subieron videos, con el consentimiento de los pacientes. Todo el sitio web fue revisado posteriormente por el Equipo de Trabajo del Manual Diagnóstico 2010-2013 y también por los Comités Ejecutivos de ILAE y Coordinadores de las Comisiones en el año 2014, y fue oficialmente lanzada por la ILAE el 29 de agosto del año 2014. Una versión expandida fue liberada en febrero del año 2016, para incluir más videos y una sección de etiologías estructurales. Posteriormente, fue revisada en 2018 para alinearse con la publicación de Clasificación de Epilepsias de la ILAE, y en 2019 para alinearla con la Publicación de Clasificación de Crisis de la ILAE del año 2017. Los integrantes de las Comisiones de Clasificación y Terminología de la ILAE 2010-2013 y del Grupo de Trabajo del Manual Diagnóstico 2010-2013, y de la Comisión de Síndromes de la ILAE y del Grupo de Trabajo de EpilepsyDiagnosis.org 2013-2017, se encuentran listados en la Tabla S1.

Cada uno de los grupos de trabajo en nuestra Primera Comisión, revisó la lista de síndromes publicados en EpilepsyDiagnosis.org para cada uno de los grupos etarios definidos, para determinar si cumplían la definición propuesta para un síndrome y también consideró si había otros síndromes potenciales para ser incluidos. Para establecer los criterios diagnósticos para cada síndrome, nos basamos en:

- Revisión de literatura en julio del año 2019 (incluyendo como los estudios definieron a cada síndrome, cómo la definición impactó en la frecuencia de características clínicas específicas de la población estudiada).
- La edición más reciente de la Guía Azul (2019),” Síndromes Epilépticos de la Infancia, Niñez y Adolescencia” (ref. 19)
- La lista de criterios actuales enumerados en EpilepsyDiagnosis.org
- La opinión de expertos de los miembros del Grupo de Trabajo original.

Un miembro de cada Grupo de Trabajo de la primera Comisión, realizó un borrador sobre el modelo de cada uno de los síndromes, usando los datos mencionados y revisó la literatura para estudios de serie de casos o cohortes correspondientes a cada uno de los síndromes específicos con nombre propio (junto con cualquier otro nombre anterior o sinónimo). Para los síndromes no encontrados en “Síndromes Epilépticos del lactante, niño y adolescente”, se revisaron series de casos o cohortes de esa entidad. El borrador circuló entre todos los miembros de ese grupo de trabajo específico para revisión. Cuando era apropiado, los miembros del grupo de trabajo identificaron estudios adicionales que entregaron datos clínicos (incluyendo tipo(s) de crisis, edad al inicio, desarrollo, EEG, imágenes, y/o hallazgos genéticos, cuando eran relevantes), para apoyar las propuestas o proponer revisiones, y los borradores iniciales fueron corregidos para incluir aquellas referencias relevantes. Los reportes de casos generalmente no fueron considerados.

Todos los borradores fueron discutidos en detalle, la mayoría a través de reuniones virtuales. A los miembros que no podían asistir a las reuniones se les solicitó enviar cualquier pregunta o preocupación, y estas fueron discutidas al momento de la reunión. Un pequeño número de reuniones presenciales de los miembros del Grupo de Trabajo se llevaron a cabo en conjunto con la Sociedad Americana de Epilepsia en los años 2018 y 2019 y en el Congreso Europeo de Epileptología del año 2018, o el Congreso Internacional de Epilepsia del año 2019. El número de participantes de los Grupos de Trabajo que proporcionaban comentarios fue variable, pero superior a 4 miembros para cada uno de los síndromes. Cada una de las áreas en desacuerdo era discutida en detalle, y cuando fue necesaria, se realizó una búsqueda adicional en la literatura. Basados en esta retroalimentación, se hicieron correcciones a las plantillas de cada uno de los síndromes, y la propuesta final fue nuevamente enviada electrónicamente a todos los miembros del Grupo de Trabajo para sus comentarios finales. Cada plantilla de síndrome fue finalizada por el Grupo de trabajo correspondiente. La discusión de cada plantilla se basó en la revisión literaria, y cuando la literatura no estaba completamente disponible o era contradictoria, la descripción se basó en la experiencia clínica.

2.1.4 Consenso: Proceso Delphi Modificado.

Usando las plantillas descritas anteriormente, se propusieron criterios centrales para cada síndrome, subdivididos en los siguientes grupos:

- *Obligados*: son los criterios que deben estar presentes para diagnosticar el síndrome. Si un criterio obligado está ausente, el síndrome no puede ser diagnosticado.

- *Excluyente*: un criterio que debe estar ausente para hacer el diagnóstico del síndrome. Si un criterio excluyente está presente, el síndrome no puede ser diagnosticado.
- *Alertas*: son criterios que están ausentes en la mayoría de los pacientes que tienen el síndrome, pero esporádicamente pueden observarse. Las alertas por sí solas no van a excluir el síndrome, pero el clínico debe tener cautela, repensar el diagnóstico e investigar con mayor profundidad para descartar otras condiciones. A mayor cantidad de alertas presentes, menor seguridad respecto al diagnóstico de un síndrome específico.

Usamos un proceso Delphi modificado (ref20) para alcanzar consenso en los criterios de cada uno de los síndromes. Los participantes del panel incluían a todos los miembros del Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones (ver lista de autores), y adicionalmente, enriquecimos el panel con reconocidos expertos externos en síndromes epilépticos pediátricos y del adulto, nominados y votados por los miembros del Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones. Incluimos, además, miembros adicionales de cada uno de las seis regiones de la ILAE (4 de Europa y Asia/Oceanía, tres de desde Norte América y Latinoamérica, uno o dos de África y uno de la región Este-Mediterránea), incluyendo tanto, expertos pediátricos (aquellos que ven mayoritariamente niños menores de 16 años), como expertos en epilepsia de adultos, (aquellos que ven mayoritariamente personas de 16 años y adultos). Para aumentar la diversidad, se incluyó a no más de un panelista de cada centro y los expertos representaban diferentes países de cada región. Las dos primeras rondas de Delphi incluyeron un total de 54 panelistas.

Los panelistas de epilepsia pediátrica o aquellos que ven a ambos, tanto niños como adultos (n=36), se les pidió que calificaran los criterios para todos los síndromes epilépticos, mientras que los síndromes que típicamente remiten en el período lactante/ infancia, no fueron calificados por los panelistas que sólo ven adultos (n = 18).

Se entregaron las plantillas finales a los panelistas, con las referencias de cada uno de los síndromes. El proceso Delphi se realizó mediante una encuesta electrónica. Los links para cada encuesta fueron enviados electrónicamente a cada panelista, y los panelistas recibieron dos correos electrónicos de recordatorio para completar las encuestas. Las respuestas eran anónimas. Los panelistas calificaron todos los criterios propuestos como obligados, excluyentes, o alerta en una escala de 9 puntos, (en donde 1 es “totalmente en desacuerdo” y 9 es “completamente de acuerdo”, y otra opción para reflejar “sin opinión”). A los panelistas se les dio espacio para agregar comentarios adicionales a los criterios de menos de ≤ 7 , citando referencias si estaban disponibles. En la primera ronda de Delphi, los panelistas también estaban invitados para proponer otros criterios específicos, los que fueron incluidos en la ronda subsecuente.

Las respuestas fueron agregadas y distribuidas con el grupo de trabajo relevante después de cada ronda. Los criterios con las calificaciones medias de 3 o menos, sin discordancia (definiendo discordancia como $>25\%$ de los panelistas calificando con ítem con 7 o más) fueron excluidas. Todas aquellas con calificaciones mayor o igual a 7, sin discordancia (discordancia siendo definida como $>25\%$ de los panelistas calificando el ítem con igual o menor a 3), fueron incluidas. Los criterios con calificaciones medias de 4-7, o mostrando discordancia, eran revisados por el grupo de trabajo apropiado, con cuidadosa consideración de los comentarios de los panelistas. De acuerdo a la necesidad, se realizaron correcciones basadas en estos comentarios, y ellas fueron incluidas en la segunda ronda de la encuesta Delphi. En esa repetición, se les entregó a los panelistas las calificaciones medias de cada ítem de la primera ronda, un resumen de los comentarios de los panelistas, y los fundamentos para cualquier cambio en el fraseo por parte del grupo de trabajo. Posteriormente fueron invitados a recalificar cada uno de los ítems, basados en su opinión y la

interpretación de las respuestas del grupo que les fueron entregadas. Los ítems que no alcanzaron consenso después de la segunda vuelta fueron adjudicados por un grupo central del Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones, incluyendo a los Co-Directores, y a miembros centrales del grupo de trabajo pequeño de ese síndrome.

Adicionalmente, se propusieron dos nuevas definiciones para algunos síndromes.

1.- Síndrome en evolución: este término debe usarse tempranamente en el curso de un síndrome epiléptico, que carece de todos los criterios diagnósticos obligados al inicio, y que requiere de tiempo para evolucionar. Un ejemplo podría ser una etapa temprana del síndrome de Rasmussen, antes de encontrar los hallazgos imagenológicos. Un síndrome en evolución no es una categoría pertinente para todos los síndromes.

2.- Síndrome sin confirmación de laboratorio: este término debe utilizarse sólo en regiones con limitación de recursos, donde no existe o hay acceso limitado a EEG, resonancia magnética, u otros estudios, que deben ser consideradas obligados en regiones equipadas con recursos. No es posible diagnosticar algunos síndromes con certeza razonable en la ausencia de estas investigaciones.

Las propuestas de trabajos de consenso fueron ampliamente distribuidas en el sitio web de ILAE para comentarios públicos por un período de 3 meses, y enviada a revisión por *Epilepsia*. Subsecuentemente, ILAE estableció un segundo Grupo de Trabajo para asegurar que los comentarios, tanto los de revisores de la revista y del público, para que fueran apropiadamente acogidos e incorporados en los trabajos de consenso finales. Este Grupo de Trabajo tenía 19 integrantes, 9 del Grupo de Trabajo original y 10 revisores externos representando las seis regiones geográficas de ILAE. Los trabajos de consenso fueron revisados, y una encuesta Delphi final, abordando los puntos revisados, fue enviada a todos los miembros de ambos Grupos de Trabajo, así como a representantes de las seis regiones de la ILAE adicionales no-miembros de los Grupos de Trabajo.

Buscamos usar una terminología clara que pudiera ser fácilmente traducida en diferentes idiomas, para facilitar el uso en la comunidad internacional, y solicitamos la traducción de estos documentos por los afiliados de la ILAE local en español, francés, italiano, mandarín, coreano, alemán, portugués, árabe, ruso, japonés e hindú, las cuales fueron publicadas en el sitio web de la ILAE.

3.- RESULTADOS

La organización de síndromes propuesta se muestra en la Figura 1 y Tabla 1. Las abreviaciones de los síndromes están presentadas en la Tabla 2. La propuesta de organización de un síndrome se presenta en la Figura 1. Los síndromes de acuerdo a la edad de presentación y el tipo de síndrome (síndromes epilépticos generalizados, síndromes epilépticos focales, síndromes epilépticos generalizados y focales y síndromes asociados con EED o deterioro neurológico progresivo). Los trabajos de consenso que surgieron de cada grupo de trabajo, incluyen:

- EIGs. (ref. 21).
- Síndromes epilépticos con inicio en recién nacidos y lactantes (con el propósito de la clasificación, lactante se definió como el período de edad hasta los 24 meses de edad). (ref. 22).
- Síndromes epilépticos con inicio en la infancia. (ref. 23)
- Síndromes epilépticos con inicio a edad variable. (ref. 24)

En forma presencial, las discusiones del Grupo de Trabajo también se enfocaron en dos preguntas adicionales importantes.

3.1 ¿Debemos incluir el creciente número de epilepsias con etiologías específicas con espectros fenotípicos definidos como síndromes?

Propusimos incluir síndromes etiológicos específicos como síndromes, donde hay una etiología específica para la epilepsia que está asociada con un fenotipo clínico claramente definido, relativamente uniforme, y fenotipo clínico característico en la mayoría de los individuos afectados (presentación clínica, tipos de crisis, comorbilidades, curso de la enfermedad y/o respuesta a terapias específicas), así como correlatos consistentes de EEG, neuroimágenes y/o estudios genéticos. La etiología puede ser una mutación genética, lesión estructural específica, trastorno metabólico definido, autoanticuerpo neuronal específico, o agente infeccioso. En algunos de estos, el fenotipo depende de la edad de presentación, frecuentemente con presentaciones más severas a menor edad.

Específicamente, proponemos que las entidades electroclínicas designadas en el año 2010 como “constelaciones”, (ref. 25), entre ellas, epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo (ETM-EH), síndrome Rasmussen, crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico, síndrome epiléptico con hemiconvulsión y hemiplejía (EHH), deben ahora considerarse como síndromes con etiologías específicas. El reconocimiento de los síndromes es importante, ya que guía un tratamiento óptimo. La ETM-EH y el síndrome de Rasmussen están incluidos en los síndromes epilépticos, con inicio a edad variable (ref24), EHH está incluido en los síndromes epilépticos con inicio en la infancia (ref23) y las crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico están incluidas en los síndromes epilépticos con inicio neonatal y en lactantes. (ref. 22).

Más aún, existen algunos síndromes epilépticos con genes específicos, caracterizados por distintos fenotipos electroclínicos, debido variantes patogénicas en un solo gen. Los ejemplos incluyen EED por CDKL5, la epilepsia por racimos por PCDH19, síndrome por deficiencia de transportador de glucosa 1, y EED por KCNQ2. Estos fueron incluidos en los síndromes epilépticos con inicio en recién nacidos y lactantes. (ref. 22). Este grupo de síndromes basados en etiologías, es un trabajo en progreso, y las decisiones respecto a qué entidades deben ser incluidas, así como las definiciones específicas, serán la tarea del siguiente un Grupo de Trabajo.

Finalmente, a pesar de que las epilepsias autoinmunes, diferentes al síndrome de Rasmussen no fueron incluidas en este trabajo, algunas de ellas (incluyendo encefalitis por anticuerpos LGI1), podrían cumplir los criterios para definir las como un síndrome epiléptico. Sin embargo, sus presentaciones clínicas específicas están cubiertas en otros trabajos (ref26). Estas condiciones muestran aún más la importancia del enfoque en la etiología, ya que su reconocimiento precoz permite iniciar tratamientos apropiados más precozmente para optimizar el resultado.

3.2 ¿Cómo podemos asegurar que las cuatro Epilepsias Generalizadas Idiopáticas se mantienen como un subgrupo dentro de un grupo más amplio de epilepsias generalizadas genéticas en nuestra clasificación?

En la Propuesta de la Clasificación Revisada de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989, las EIGs fueron “definidas con inicio edad dependiente, características clínicas y

electroencefalográficas específicas, una probable etiología genética”. El término “idiopático” fue definido como “una etiología no conocida o sospechada más que una probable predisposición hereditaria”. (ref12) La Clasificación de Epilepsias del año 2017 reemplazó los términos “idiopático”, “criptogénico” y “sintomático”, con lenguaje más claro, definiendo seis categorías etiológicas: genética, estructural, metabólica, inmune, infecciosa y desconocida. (ref13). Fue reconocido que un subgrupo de EIGs frecuentes y bien caracterizadas, existían entre las epilepsias genéticas generalizadas. La evidencia para las bases genéticas es obtenida de investigaciones clínicas de familias y gemelos y no requiere que sea identificada la variante patogénica específica. La Comisión del año 2017 retuvo el término EIG específicamente para los cuatro síndromes epilépticos EAI, epilepsia de ausencias juveniles (EAJ), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), y epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas solamente (ECTCs)(ref13) y propuso que tanto EIGs o epilepsia genética generalizada podrían ser usadas para describir estos cuatro síndromes.

Nuestro grupo de trabajo notó que la mayoría, si no es que todos los síndromes epilépticos con crisis generalizadas, tienen una causa genética o probable causa genética, y por ello deberían incluirse en la categoría de epilepsias generalizadas. Coincidimos con el Reporte del año 2017, en que las EIGs no son un síndrome por sí mismo, sino un subgrupo de epilepsias generalizadas genéticas compuestas únicamente por los síndromes EAI, EAJ, EMJ y ECTCs. Las EIGs son consideradas un grupo específico por las siguientes razones:

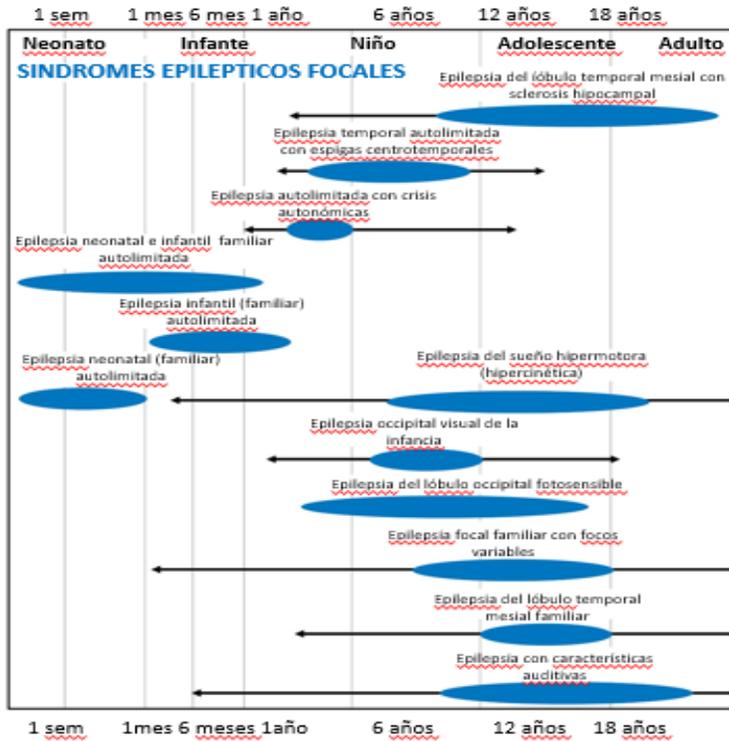
- Son los síndromes más frecuentes en las epilepsias generalizadas genéticas.
- Generalmente tienen un pronóstico favorable para el control de las crisis.
- No evolucionan hacia una Encefalopatía Epiléptica y/o del Desarrollo
- Hay una superposición clínica entre EAI, EAJ y EMJ. Pueden evolucionar con la edad a otro síndrome en el grupo de las EIGs (Por ejemplo, EAI evolucionando a EMJ)
- Tienen hallazgos de EEG similares, incluyendo actividad de fondo normal con descargas generalizadas de espiga-onda o poliespiga-onda a 2.5-6Hz, que pueden activarse con la hiperventilación o la estimulación fótica.

Se ha reconocido que existe una sobreposición genética entre las EIGs y otros síndromes epilépticos generalizados genéticos (ref. 27-31). Incluso, la epilepsia genética con crisis febriles plus (EGCF*), también tiene una sobreposición genética en familias que tienen EIG, (ref. 32), pero es fenotípicamente más diversa, incluyendo crisis focales. La Figura 2 ilustra la relación entre los síndromes en el grupo de las epilepsias generalizadas genéticas.

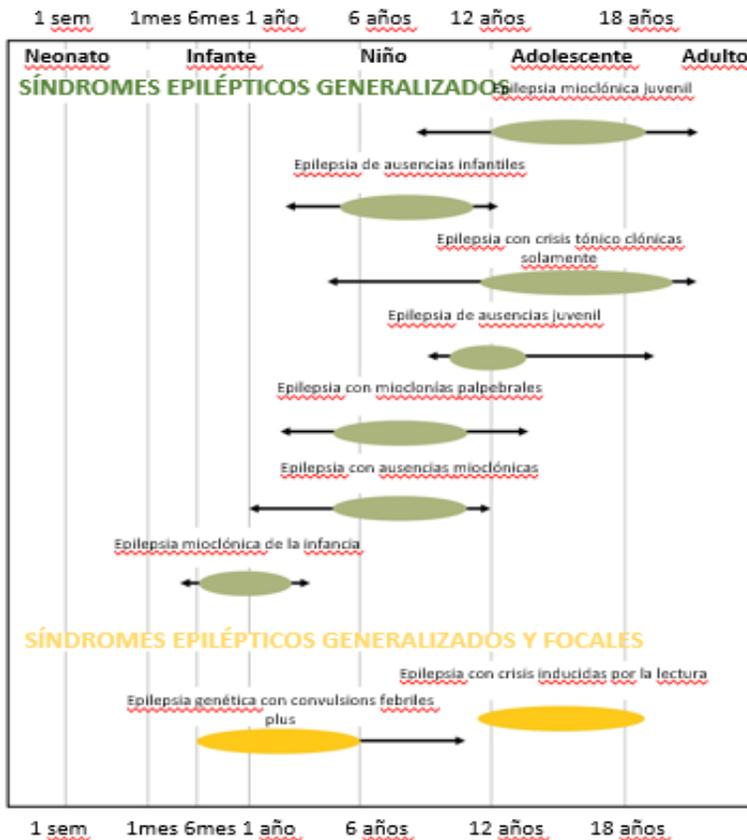
Reconocemos que muchas personas con epilepsias generalizadas genéticas no tienen un síndrome epiléptico claramente definido. Pueden tener características típicas de EEG de actividad de fondo normal con descargas de espiga-onda o poliespiga-onda generalizadas a 2.5-6Hz, que pueden ser activadas con hiperventilación o estimulación fótica, ser una epilepsia que responde a los fármacos, y no evolucionar a una EED. Estos individuos deben ser clasificados como portadores de una epilepsia genética generalizada si es que no cumplen los criterios para uno de los cuatro síndromes dentro del grupo de las EIGs.

Los síndromes en el grupo EIG se discuten en una publicación aparte, (ref. 21), que se enfoca en características importantes de cada uno, destacando además, las áreas de sobreposición entre ellos.

A



B



C

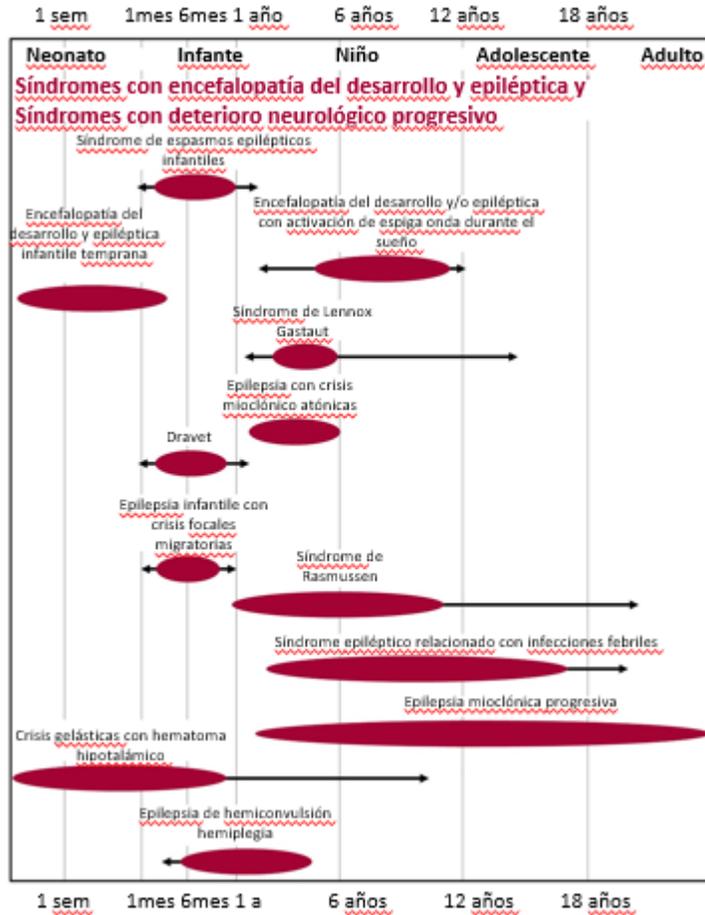


Figura 1: Clasificación de los síndromes epilépticos, basada en la edad de presentación. Se muestran las edades típicas, con los rangos indicados por flechas. Los síndromes epilépticos focales están indicados en azul, los síndromes epilépticos generalizados en verde, síndromes focales y generalizados en amarillo, y síndromes con encefalopatía epiléptica y/o del desarrollo o con deterioro neurológico progresivo en rojo.

Tabla 1: Síndromes epilépticos incluidos en los trabajos de consenso específicos

| Artículo de consenso | Tipo de epilepsia | | | |
|----------------------|-------------------|-------------------------|--------------|---|
| | Focal | Focal y/ o Generalizada | Generalizada | Síndromes de EED o con deterioro neurológico progresivo |
| | | | | |

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| <p>Síndromes epilépticos de inicio en neonatos e infantes ²²</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia neonatal (familiar) autolimitada • Epilepsia infantil (familiar) autolimitada • Epilepsia neonatal infantil familiar autolimitada | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia genética con convulsiones febriles plus | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia mioclónica de la infancia | <ul style="list-style-type: none"> • EED infantil temprana • Epilepsia con crisis focales migratorias de la infancia • Síndrome de espasmos epilépticos de la infancia • Síndrome de Dravet • EEDs con etiología específica <ul style="list-style-type: none"> ○ EED <i>KCNQ2</i> ○ EED dependiente de <i>piridoxina</i> y por deficiencia de <i>pidox(am)ina 5 fosfato</i> ○ ÉED <i>CDKL5</i> ○ Epilepsia en racimos <i>DCHP19</i> ○ EED <i>GLUT1DS</i> ○ Síndrome de Sturge Weber ○ Crisis gelásticas con HH |
| <p>Síndromes epilépticos de inicio en la niñez²³</p> | <p>Epilepsias focales autolimitadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia con espigas centrotemporales autolimitada • Epilepsia con crisis autonómicas autolimitada • Epilepsia occipital visual de la infancia • Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible | | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia con ausencias mioclónicas • Epilepsia con mioclonías palpebrales | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia con crisis mioclónico atónicas • Síndrome de Lennox Gastaut • EE o EED con activación de espiga onda durante el sueño • Síndrome epiléptico relacionado con infección febril • Epilepsia de hemiconvulsión hemiplegia |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| <p>Síndromes epilépticos de inicio a una edad variable²⁴</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal • Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar • Epilepsia familiar hipermotora (hipercinética) del sueño • Epilepsia focal familiar con focos variables • Epilepsia con características auditivas | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia con crisis inducidas por la lectura | | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Rasmussen • Epilepsias mioclónico progresivas |
| <p>Epilepsias Idiopáticas generalizadas²¹</p> | | | <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsia de ausencias infantiles • Epilepsia de ausencias juveniles • Epilepsia de crisis tónico clónicas solamente • Epilepsia mioclónica juvenil | |

Abreviaciones: EED – encefalopatía epiléptica y/o del desarrollo; EE – Encefalopatía epiléptica; GLUT1DS – Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1; HH – hamartoma hipotalámico

Tabla 2: Abreviaciones de Síndromes Epilépticos

| Grupo de Síndromes por grupo etáreo | Nombre del Síndrome | Abreviación |
|--|--|--|
| Neonatal-Lactante | Encefalopatía epiléptica y del desarrollo por <i>CDKL5</i> | <i>EED por CDKL5</i> |
| | Síndrome de Dravet | SD |
| | Encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprana del lactante | EED-TL |
| | Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias | ELCFM |
| | Epilepsia genética con crisis febriles plus | EGCF+ |
| | Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico | CG - HH |
| | Síndrome por deficiencia de transportador de glucosa 1 | SD - GLUT1 |
| | Síndrome de espasmos epilépticos infantiles | SEEI |
| | Encefalopatía epiléptica y del desarrollo por <i>KCNQ2</i> | <i>EED por KCNQ2</i> |
| | Epilepsia mioclónica del lactante | EML |
| | Epilepsia por agrupación por <i>protocaderia 19</i> | <i>Epilepsia por agrupación por PCDH19</i> |
| | Encefalopatía epiléptica y del desarrollo dependiente de pridoxina (<i>ALDH7A1</i>) | EED-DP |
| | Encefalopatía epiléptica y del desarrollo por deficiencia de <i>piridox(am)ine 5'-fosfato</i> | EED - DP5F |
| | Epilepsia autolimitada neonatal y del lactante | EA-NL |
| | Epilepsia autolimitada infantil | EA-I |
| Epilepsia autolimitada neonatal | EA-N | |
| Síndrome de Sturge Weber | SSW | |
| Preescolar y escolar | Epilepsia occipital visual de la niñez | EOVN |
| | Encefalopatía epiléptica y del desarrollo con activación de descargas de espiga-onda lenta en el sueño | EED-EOL-S |
| | Encefalopatía epiléptica con activación de espiga-onda en el sueño | EE-EOL-S |
| | Epilepsia con mioclonías palpebrales | EMP |
| | Epilepsia con ausencias mioclónicas | EAM |
| | Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas | EMAt |
| | Síndrome epiléptico relacionado a infección febril | SERIF |
| | Síndrome epiléptico con hemiconvulsión y hemiplejía | EHH |
| | Síndrome de Lennox Gastaut | SLG |
| | Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible | ELOF |
| | Epilepsia autolimitada con crisis autonómicas | EAI-CA |
| | Epilepsia autolimitada con espigas centrotemporales | EAI-ECT |

| | | |
|---|--|--------|
| Epilepsias generalizadas idiopáticas | Epilepsia de ausencias de la infancia | EAI |
| | Epilepsia con crisis tónico clónicas solamente | ECTCs |
| | Epilepsia de ausencias juveniles | EAJ |
| | Epilepsia mioclónica juvenil | EMJ |
| Edad variable | Epilepsia con síntomas auditivos | ECA |
| | Epilepsia con crisis inducidas por la lectura | ECIL |
| | Epilepsia familiar focal con focos variables | EFFFV |
| | Epilepsia Familiar del lóbulo temporal mesial | EFTM |
| | Epilepsia del lóbulo temporal mesial con sclerosis del hipocampo | ETM-EH |
| | Epilepsias mioclónicas progresivas | EMP |
| | Síndrome de Rasmussen | SR |
| | Epilepsia hipermotora (hipercinética) del sueño | EHS |

3.2.1 Proceso Delphi Modificado

Las tasas de respuesta (número de respondedores que completaron la encuesta divididos por el número de respondedores a los que se le envió la encuesta), para cada síndrome de la primera y segunda ronda Delphi, variaron desde 59% - 69% y 57% - 64% respectivamente. (Tabla S2)

A continuación de ambas rondas del proceso Delphi, se logró consenso en casi todos los criterios de los síndromes propuestos, con excepción de un criterio para EAI, un criterio para ETM-EH, y tres criterios para la epilepsia autolimitada neonatal y del lactante (EA-NL). Posterior a una discusión de los Co-Directores y miembros de Grupo de Trabajo, y revisión adicional de literatura sugerida por los panelistas, se alcanzó el consenso para estos puntos detallados a continuación:

- Para EAI las “espigas focales consistentemente unilaterales” fueron trasladadas desde categoría de exclusión a categoría de alerta, ya que se ha reportado que algunos niños con EAI presentan además, espigas o puntas centrotemporales.
- Para ETM-EH, se removió “el control completo y permanente de las crisis logrado con fármacos anticrisis” desde categoría alerta, ya que el control de la crisis puede durar años y por lo tanto no se consideró útil para el diagnóstico.
- Para la EA-NL “las crisis secuenciales” fueron trasladadas desde la categoría excluyente a la categoría de alerta, ya que hay información insuficiente en la literatura para confirmar que efectivamente es excluyente; “una historia de otra causa sintomática de crisis agudas, incluyendo infección intracraneana, accidente vascular hemorrágico o isquémico, daño cerebral hipóxico-isquémico, trastornos metabólicos significativos”, fue trasladada a la categoría alerta, ya que escasos pacientes podrían haber tenido crisis sintomáticas agudas que precedieron el inicio de una EA-NL; y en regiones con recursos limitados, hemos destacado que “EA-NL puede ser diagnosticada sin EEG ni resonancia magnética cerebral, en neonatos o lactantes con una historia familiar sugerente de EA-NL que cumple todos los otros criterios clínicos obligados, que no tiene otros criterios excluyentes, ni tiene alertas”. Sin embargo, añadimos una alerta respecto al historial clínico de los miembros de la familia afectada, que debe ser consistente con el curso esperado para este síndrome, más aún, requiriéndose realizar un seguimiento cuidadoso del paciente, para asegurar que su evolución también es consistente con este síndrome. Hemos agregado afirmaciones

similares tanto para la epilepsia autolimitada neonatal y la epilepsia autolimitada infantil.

En base a los comentarios recibidos por revisores de *Epilepsia* y los comentarios del público, el segundo Grupo de Trabajo incluyó la descripción de un síndrome adicional, la epilepsia familiar del lóbulo temporal mesial. Esta última descripción, junto a otros 27 puntos agregados/modificados en el proceso de revisión, fueron incluidos en la encuesta Delphi final (tercera), que tuvo una tasa de respuesta del 58/67 (87%), alcanzando consenso en todos los puntos. Los criterios diagnósticos y los resúmenes detallados de cada síndrome, se discuten en los respectivos trabajos de consenso (ref 21-24).

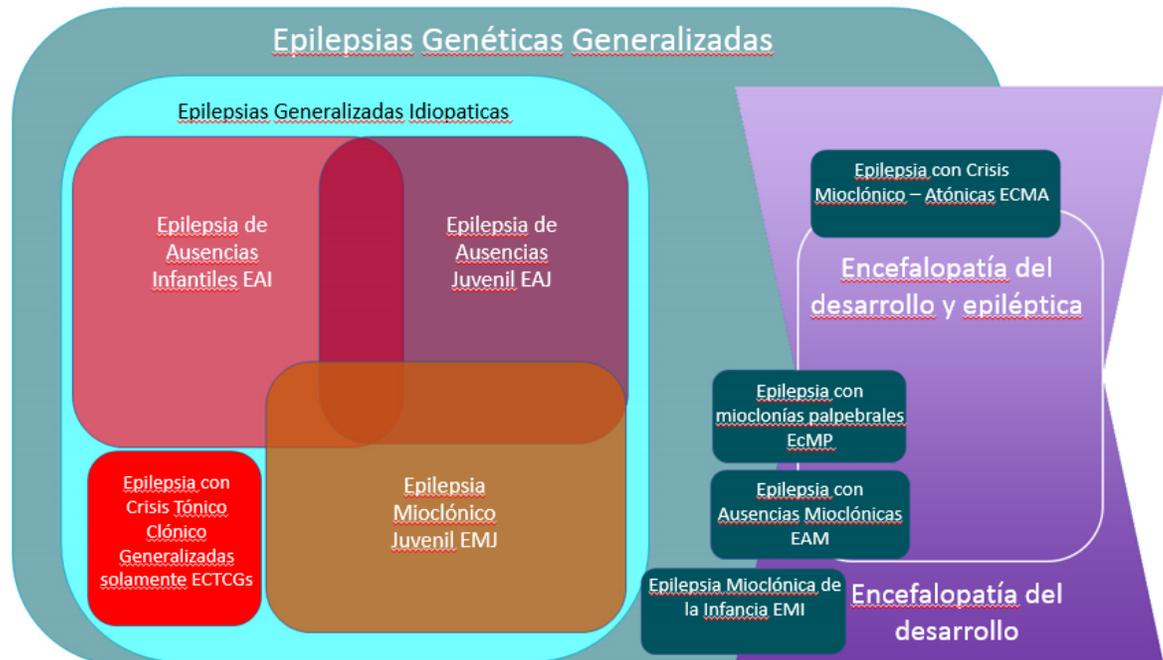


Figura 2: El concepto de epilepsia genética generalizada (EGG) versus epilepsia idiopática generalizada (EIG). Las EIGs son un subgrupo de las EGGs, que incluye los siguientes cuatro síndromes: epilepsia de ausencias de la infancia, epilepsia de ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis tónico-clónicas solamente. Estos cuatro síndromes pueden mostrar algún grado de sobreposición. Adicionalmente a las EIGs, las EGGs incluyen (1) individuos con crisis generalizadas que no cumplen con los criterios de un síndrome específico, y (2) síndromes epilépticos generalizados menos frecuentes. Estos últimos síndromes también tienen una base genética y pueden presentarse en el contexto de coeficiente intelectual normal o discapacidad intelectual. Algunos se presentan con encefalopatía epiléptica, como la epilepsia con crisis mioclónico-atónicas, mientras que otros síndromes, como la epilepsia con ausencias mioclónicas y la epilepsia con mioclonías palpebrales, deben asociarse con una encefalopatía epiléptica y del desarrollo, una encefalopatía epiléptica o una encefalopatía del desarrollo. Otros síndromes, como la epilepsia mioclónica del lactante, pueden presentarse como una epilepsia generalizada en un niño con una encefalopatía del desarrollo. (Por ejemplo, discapacidad intelectual) o con coeficiente intelectual normal.

4.- DISCUSIÓN

Los síndromes epilépticos han sido reconocidos por más de 50 años, y su identificación es crítica para guiar la investigación, selección de tratamiento óptimo, y asistir en el consejo pronóstico de las crisis y comorbilidades. A pesar de que ambas Clasificaciones de Epilepsias de los años 1985 y 1989, se referían a la existencia de síndromes, no se habían definido los criterios diagnósticos específicos de cada síndrome y no se había realizado un proceso formal de consenso (ref. 11-12). El objetivo principal de nuestro grupo de trabajo fue alcanzar consenso respecto a que entidades cumplieran los criterios de síndrome epiléptico, y después definir a cada uno, usando un riguroso proceso para alcanzar el consenso.

Nuestro principal objetivo fue identificar los criterios que asistan el proceso diagnóstico clínico. Para el diagnóstico de cada síndrome epiléptico, describimos el panorama electroclínico, uniendo el tipo de crisis, la edad típica al inicio, el curso del desarrollo, las comorbilidades, los antecedentes posibles, los hallazgos al examen físico, los hallazgos del EEG y otros estudios (resultados de imágenes, genéticos, metabólicos, infecciosos e inmunológicos). Basados en ellos, identificamos criterios obligados y excluyentes. Adicionalmente, identificamos alertas para cada uno de los síndromes, ya que reconocemos que algunos individuos pueden tener características atípicas, que requieren correlación clínica cuidadosa antes de hacer el diagnóstico de un síndrome. Estos criterios obligados y excluyentes, así como las alertas, fueron cuidadosamente validados utilizando un riguroso proceso Delphi modificado. Este proceso es un método sistemático para recolectar la opinión basado en la experiencia de un grupo de expertos, alcanzando un alto nivel de consenso que minimizó el sesgo. Obtuvimos retroalimentación de todas las regiones ILAE, así como todos los miembros de nuestro grupo de trabajo, fueron incluidos como panelistas. Más aún, identificamos reconocidos expertos en síndromes epilépticos externos, representando todas las regiones de ILAE, invitándolos a participar como panelistas. Finalmente, buscamos la opinión pública de la comunidad internacional de epilepsia respecto a nuestra propuesta, y luego creamos un segundo grupo de trabajo para analizar en forma crítica estos comentarios, y revisar los trabajos de consenso.

Uno de los principios que nos guió fue el uso de nombres descriptivos de los síndromes en contraposición a los epónimos. Fuimos exitosos en la mayoría de los casos; sin embargo, decidimos mantener los términos “Síndrome de Dravet” y “Síndrome de Lennox Gastaut” por muchas razones. Las más importantes son que estos términos son cruciales para permitir que los pacientes reciban múltiples terapias que requieren a diario. Reemplazar estos términos hubiera conducido a una pausa en los servicios que estos pacientes requieren en forma crítica. Adicionalmente, ambos síndromes incluyen múltiples tipos de crisis, y el Síndrome de Lennox- Gastaut abarca múltiples etiologías que serían difíciles de capturar en un nombre específico. También mantuvimos el término “Síndrome Rasmussen”, ya que el grupo de trabajo fue incapaz de proponer una alternativa que unificara un término bien establecido, que pudiera explicar la naturaleza de esta condición polifacética, esto es, la epilepsia, déficits neurológicos, el impacto cognitivo lingüístico, las imágenes, y la desconocida etiología de la atrofia hemisférica.

Reconocemos que algunos de estos síndromes deben tener características clínicas específicas que se requieren para el diagnóstico, pero que en algunos casos se requiere de tiempo para su evolución. Muchas de las características se asocian con epilepsia resistente a fármacos y otras comorbilidades, como en el Síndrome de Rasmussen o el Síndrome de

Lennox-Gastaut. Como vemos, será crucial identificar estos síndromes temprano en su curso, dado el incremento en el desarrollo de terapias de precisión. Por eso, proponemos el término “síndrome en evolución”, para aquellos casos en que el curso temprano de la epilepsia muestre una evidencia clara de estar evolucionando hacia uno de estos síndromes, pero que aún no presenta todos los criterios obligados. Adicionalmente, reconocemos que el acceso a muchas investigaciones podría ser limitado en ciertas regiones del mundo. Algunos síndromes pueden ser diagnosticados con razonable certeza usando solo los criterios clínicos; sin embargo, para la mayoría, la combinación de hallazgos del EEG y clínicos, permitirá refinar la precisión diagnóstica. Para cada síndrome, identificamos los criterios mínimos para el diagnóstico en regiones con recursos limitados, que tienen escaso o ningún acceso a EEG, neuroimágenes avanzadas, o estudios genéticos, y se designaron como “síndromes sin confirmación de laboratorio”. Este término debería ser usado solo en regiones con recursos limitados, y debiera promoverse fuertemente la confirmación del síndrome con estudios apropiados.

A pesar de que el diagnóstico de un síndrome epiléptico específico puede tener implicancias terapéuticas, no hemos incluido recomendaciones de tratamiento específicos. No existen estudios comparativos de medicamentos anticrisis basados en la evidencia para la mayoría de los síndromes, y la disponibilidad de terapias varía significativamente entre las regiones. Sin embargo, sí especificamos cuando la exacerbación de crisis por ciertos fármacos anticrisis puede dar luces respecto al diagnóstico de un síndrome específico. Más aún, identificamos algunos síndromes que tienen alta probabilidad de resistencia a fármacos, pero con respuesta favorable a cirugía de epilepsia, para favorecer la referencia precoz a un centro avanzado de epilepsias. Más importante, con la mayor identificación de etiologías subyacentes para ciertos síndromes epilépticos específicos, las terapias médicas o genéticas de precisión serán desarrolladas. El reconocimiento precoz puede ser crítico para optimizar los pronósticos a largo plazo.

Los síndromes se han dividido basados en la edad de inicio. Sin embargo, muchos síndromes que pueden iniciarse en el período de lactante o infancia son de por vida, por ello no debieran ser pensados solamente como síndromes pediátricos.

Proponemos el término “síndrome epiléptico de etiología específica”, para describir los síndromes en los que existe una etiología específica para la epilepsia, que se asocia con un fenotipo clínico característico, claramente definido y relativamente uniforme en la mayoría de los individuos afectados (presentación clínica, tipo de crisis, comorbilidad e historia natural, y a veces, la respuesta a terapias específicas), así como resultados consistentes de EEG, neuroimágenes y /o genéticos. Por otra parte, otras etiologías específicas que producen un amplio rango de síndromes o tipos de epilepsia, como el complejo esclerosis tuberosa, (que puede presentarse desde etapas tempranas de la vida como el síndrome de espasmos infantiles o el Síndrome de Lennox- Gastaut, o en cualquier otro momento con epilepsias focales o multifocales), o Epilepsias Secundarias de variantes patogénicas del SCN1A, (crisis febriles, GEFS+, Síndrome de Dravet), y por ello no deben ser considerados en este grupo. Dados los significativos avances en los campos de la genética, neuroimágenes e inmunología, continuaremos identificando nuevas etiologías con fenotipos característicos. Los síndromes epilépticos con etiología específica, deben ser considerados como un trabajo en progreso. En la medida que avanzamos en la era de la medicina de precisión, debemos asegurar que nuestro sistema de clasificación pueda abarcar esta complejidad para facilitar el pronto acceso a las terapias más efectivas y minimizar o eliminar las crisis, así como atenuar o prevenir las comorbilidades.

En conclusión, esperamos que este trabajo permita realizar un reconocimiento más claro de los síndromes epilépticos a través de las distintas edades, tanto en regiones con acceso a recursos como en aquellas con acceso limitado, para mejorar la comprensión de la historia natural esperada y la elección de los estudios o terapias óptimos. Las definiciones de síndromes epilépticos que se entregan en estos trabajos de consenso, requerirán validación en estudios longitudinales y pueden ser posteriormente refinados, en la medida que nuevos datos sean publicados.

AGRADECIMIENTOS

Reconocemos y agradecemos la retroalimentación recibida de las siguientes personas que no forman parte del Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones y asistieron a los paneles Delphi: Drs Birinus Adikaibe, Raidah Al Baradi, Danielle Andrade, Thomas Bast, Ahmes Beydoun, Christian Bien, Roberto Caraballo, Ana Carolina Coan, Mary Connolly, John Dunne, Sheryl Haut, Floor Jansen, Barbara Jobst, Reetta Kalvianen, Angela Kakooza, Mitsuhiro Kato, Kelly Knupp, Silvia Kochen, Lieven Lagae, Luis Carlos Mayor, Natela Okujava, Kurupath Radakishnan, Eliane Rolulet-Perez, Loreto Ríos, Lynette Sadleir, Daniel San Juan-Orta, Jose Serratosa, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang y Dong Zhou.

CONFLICTOS DE INTERESES

E.C.W ha sido consultora pagada para Encoded Therapeutics and BioMarin. Ella es Editora en Jefe de Epilepsy.com. R.N ha sido investigadora principal en estudios clínicos para Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma y LivaNova. Ella ha recibido honorarios por consultorías de Biogene, BioMarin, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon y Takeda. Ha recibido honorarios de Nutricia, Biocodex, Zogenix, GW Pharma, Advicennes y Eisai. Recibió fondos para estudios clínicos de Eisai, UCB, LivaNova y GW Pharma y fondos para investigación académica de EJP-RD (Horizons 2020) y de IDEAL-EPISTOP. I.E.S, ha recibido honorarios de consejos de asesores científicos de UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, Biomarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics y Xenon Pharmaceuticals; ha recibido honorarios como expositora para GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex y Eisai; ha recibido fondos para viajes de UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, BioMarin y Eisai: ha trabajado como investigadora para Zogenix, Zinerva, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Science, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics y Marinus; y ha sido consultora para Zynerva Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium y UCB. T.A ha recibido honorarios por consultoría de Ely Lilly, Lundbeck, Merck, Hickma, Novartis, y Sanofi, y fondos de apoyo para la investigación de Novartis y Biogen. J.A.F, recibe apoyo en su salario NYU de la Epilepsy Foundation y por consultoría y/o participación en los directorios consultores científicos en representación del Consorcio de Estudios de Epilepsia para Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre Biopharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Bioscience, GW Pharma, Jannssen Pharmaceutica, Knopp Bioscience, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck,

NeuCyte, Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Pasaage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Sciences, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenic y Zynerba. J.A.F también ha recibido apoyo para la investigación de la Epilepsy Research Foundation, Consorcio de Estudio de Epilepsias, (fundado por Andrews Foundation, Eisai, Engage; Lundbeck; Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, Volgestein Foundation) , Consorcio de Estudios de Epilepsia / Epilepsy Foundation (fundado por UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES y NINDS. Está en el equipo editorial de *Lancet Neurology* y *Neurology Today*. Es la Jefe Médico/Oficial de Innovación para Epilepsy Foundation, por el cual NYU recibe apoyo en honorarios. Ella ha recibido reembolso para gastos de viaje relacionados a investigación, reuniones consultivas, y para presentación de resultados en congresos científicos del Consorcio de Estudio de Epilepsias, Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon y Zogenix. E.H ha recibido honorarios de UCB, Eisai, LivaNova, Novartis y GW Pharmaceuticals. S.K ha sido investigador principal en estudios clínicos de UCB, Eisai y SK. Ha sido miembro de los directorios consultivos científicos para Kyowa Hakko y Eisai. K.R ha recibido honorarios como presentador, pagos por comités investigativos y/o fondos de investigación de UCB, Eisai, Novartis, Zogenix, SK Life Sciences, AFT Pharmaceuticals, LivaNova, Queensland Genomic Health Alliance, Departamento de Salud de Australia, Medicure International, Novartis y Janssen-Cilag. E.S reporta apoyo para investigación de Eisai, UCB Zynerba, Marinus, Sk Life Sciences, Upsher-Smith, Cerevel, Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica. Él recibió apoyo para actividades educacionales de Sanofi, UCB e ILAE. Él reporta pago como presentador de Eisai y el Consorcio de Epilepsia y honorarios como consultor de Eisai, UCB, y Seqirus. N.S ha participado en los comités consultores científicos GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, y Takeda; ha recibido honorarios como presentador de Eisai, BioMarin, LivaNova y Sanofi; y ha trabajado como investigador para Zogenic, Marinus, BioMarin, UCB y Roche. E.T reporta pagos personales de EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Medtronic, Bial-Portela &Ca, NewBridge, GL Pharma, GlaxoSmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, y Actavis; su institución recibe fondos de Biogen, UCB Pharma, Eisai, Redbull, Merck, Bayer, Unión Europea, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsforderung, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, y Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank por trabajo enviado. S.M.Z ha recibido apoyo para investigación de Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity y Gobierno Escocés Digital de Salud & Cuidado. Su institución ha realizado estudios comerciales para GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, Encoded Therapeutics y Marinus Pharmaceuticals. Él ha recibido honorarios por simposios educacionales, comités consultivos y trabajos de consultoría de GW Pharma, UCB Pharma Eisai, Zogenix, Arvelle Therapeutics, GRIN Therapeutics, Jaguar Gene Therapeutics y Encoded Therapeutics. S.B ha recibido honorarios por consultorías de UCB Pharma y Biocodex. S.W ha recibido fondos para apoyo de investigación de Canadian Institute of Health Research y Alberta Innovates Health Solutions. Él es el encargado de la Unidad de Estudios Clínicos en la Universidad de Calgary, que recibe apoyo de Cumming School of Medicine. Su institución ha recibido fondos educativos no restringidos de UCB Pharma, Eisai y Sunovion. J.H.C ha sido investigador para estudios con GW Pharma, Zogenix, Vitaflo y Marinus. Ella ha sido presentadora y participado en comités consultivos para GW

Pharma, Zogenix y Nutricia; todas las remuneraciones han sido pagadas a su departamento. Sus trabajos de investigación son financiados por National Institute of Health Research, (NIHR), Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital. Ella tiene un puesto financiado en UCL Great Ormond Street Institute of Child Health; mantiene fondos de NIHR, EPSRC, GOSH Charity, ERUK, y Waterloo Foundation. E.P ha recibido pagos como presentador y/o consultor de Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, Grupo de Compañías Sanofi, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma y Zogenix ; y regalías de Wiley, Elsevier and Wolter Klumer. S.L.M es Charles Frost Chair en Neurocirugía y Neurología y reconoce apoyo para investigación del National Institute of Health (U54 NS 100064 y NS 43209), Departamento de Defensa de Estados Unidos (W81XWH-18-1-0612), las Fundaciones de la Familia Heffer y Segal y familias Abbe Golstein/ Joshua Lurie y Lurie Marsh/Dan Levitz. S.L.M trabaja como Editor Asociado en *Neurobiology of Disease*. Está en el Directorio Editorial de *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, *Annals Of Neurology*, *Med Link* y *Physiological Research*. Él recibe pagos de Elsevier por su trabajo como Editor Asociado para *Neurobiology of Disease* y de *Medlink* por su trabajo como Editor Asociado y regalías de dos libros que ha coeditado. P.T ha recibido pagos como presentador o consultor para Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma y Zogenix. Ninguno de los otros autores tiene algún conflicto de interés que declarar. Nosotros confirmamos que hemos leído la posición de la revista en temas relacionados en la ética de publicación y afirmamos que este trabajo es consistente con esas directrices.

ORCID

Elaine C. Wirrell <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>
Rima Nababout <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>
Ingrid E. Scheffer <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>
Taoufik Alsaadi <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>
Jacqueline A. French <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>
Edouard Hirsch <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>
Kate Riney <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>
Pauline Samia <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439>
Ernest Somerville <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>
Nicola Specchio <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>
Eugen Trinkla <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>
Simona Balestrini <https://orcid.org/0000-0001-5639-1969>
Samuel Wiebe <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>
J. Helen Cross <https://orcid.org/0000-0001-7345-4829>
Emilio Perucca <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>
Solomon L. Moshé <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>

REFERENCIAS

1. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*. 1841;35:724–5.
2. Gibbs FA, Gibbs EL. Epilepsy. Atlas of electroencephalography. Cambridge, MA: Addison-Wesley; 1952.
3. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics*. 1950;5:626–44.
4. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Saint-Jean M, Tassinari CA, Regis H, et al. Epileptic encephalopathy of children with diffuse slow spikes and waves (alias "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Ann Pediatr*. 1966;13:489–99.

5. Tissot DM. *Traité de l'épilepsie. Faisant le tonne troisième du traité des nerf & de leur maladies.* Paris, France: Lausanne et P.F. Didot, le jeune; 1770.
6. Sauer H. Über gehäufte kleine Anfälle bei Kindern (Pyknolepsie). *Psychiatr Neurol.* 1916;40:276–300.
7. Adie WJ. Pyknolepsy; a form of epilepsy in children, with a good prognosis. *Proc R Soc Med.* 1924;17:19–25.
8. Janz D. The clinical classification of pyknolepsy. *Dtsch Med Wochenschr.* 1955;80:1392–400.
9. Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P. *Epileptic syndromes in childhood and adolescence.* London, UK: John Libbey Eurotext; 1984.
10. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1981;22:489–501.
11. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1985;26:268–78.
12. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30:389–99.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–21.
14. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:522–30.
15. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58:531–42.
16. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia.* 1980;21:43–55.
17. Eeg-Olofsson O, Petersen I, Sellden TheThe development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years—paroxysmal activity. *Neuropediatrics.* 1971;2:375–404.
18. Sam MC, So EL. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community. *Epilepsia.* 2001;42:1273–8.
19. Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 6th ed. London, UK: John Libbey, Eurotext; 2019.
20. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Manage Sci.* 1963;9:458–67.
21. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* In press.
22. Zuberi SM, Wirrell EC, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy síndromes in the neonate and infant: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* In press.
23. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. ILAE classification and definition of epilepsy síndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* In press.
24. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. ILAE classification and definition of epilepsy síndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* In press.

25. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
26. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61:1341–51.
27. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47:387–93.
28. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27:178–84.
29. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, Grinton BE, Phillips FL, McMahon JM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 2004;45:467–78.
30. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53:2141–8.
31. Angione K, Eschbach K, Smith G, Joshi C, Demarest S. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Res*. 2019; 150:70–7.
32. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–9.

INFORMACIÓN DE SOPORTE

Se puede encontrar información de apoyo adicional en la versión en línea del artículo en el sitio web del editor.

¿Cómo citar el artículo original?

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;63:1333–1348.

<https://doi.org/10.1111/epi.17237>