

Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE

^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshe, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjorn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang y ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017
doi: 10.1111/epi.13709

La Dra. Ingrid E. Scheffer preside el grupo de trabajo encargado de elaborar la clasificación de las epilepsias de la ILAE.

RESUMEN

Se ha actualizado la clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para reflejar nuestras mejoras en el conocimiento de las epilepsias y sus mecanismos subyacentes tras los importantes avances científicos que han tenido lugar desde la última clasificación ratificada en 1989. Como herramienta crítica para el médico en ejercicio, la clasificación de las epilepsias debe ser relevante y dinámica en función de los cambios en el pensamiento, pero a la vez consistente y traducible a todas las áreas del mundo. Su objetivo principal es el diagnóstico de los pacientes, pero también resulta fundamental para la investigación de la epilepsia, el desarrollo de terapias antiepilépticas y la comunicación en todo el mundo. La nueva clasificación se origina a partir de un documento preliminar que se presentó para recibir comentarios públicos en 2013, que se revisó para incorporar una amplia retroalimentación de la comunidad internacional dedicada a la investigación de la epilepsia en varias rondas de consulta. Presenta tres niveles, comenzando con tipo de crisis, en el que se asume que el paciente tiene crisis epilépticas según lo define la nueva clasificación de crisis de la ILAE de 2017. Después del diagnóstico del tipo de crisis, el siguiente paso es el diagnóstico del tipo de epilepsia, incluyendo epilepsia focal, epilepsia generalizada, epilepsia combinada generalizada y focal, y también un grupo de epilepsia desconocida. El tercer nivel corresponde al síndrome de epilepsia, en el que se puede establecer un diagnóstico sindrómico específico. La nueva clasificación incorpora la etiología a lo largo de todas las etapas y recalca la necesidad de considerar la etiología en cada etapa del diagnóstico, ya que a menudo tiene implicaciones significativas para el tratamiento. La etiología se divide en seis subgrupos, seleccionados por sus potenciales consecuencias terapéuticas. Se introduce nueva terminología como «encefalopatía evolutiva y epiléptica».

El término «benigna» se sustituye por los términos «farmacosensible y autolimitada», que se emplearán según corresponda. Se espera que este nuevo marco ayude a mejorar el tratamiento de la epilepsia y su investigación en el siglo XXI.

PALABRAS CLAVE: clasificación, síndromes de epilepsia, terminología, etiología.

Aceptado el 21 de enero de 2017. Publicación anticipada: 8 de marzo de 2017.

¹Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia; ²Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ³Florey Institute, Melbourne, Victoria,

Australia; ⁴Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantua, Italia; ⁵ Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, Columbia Británica, Canadá; ⁶Department of Neurology, NYU School of Medicine, Nueva York, Nueva York, EE. UU.; ⁷Department of Neurology, Federal University of Sao Paulo; Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil; ⁸University Hospital INSERM U 964, Estrasburgo, Francia; ⁹IDEE, Lyon, Francia; ¹⁰Indian Epilepsy Centre, Nueva Delhi, India; ¹¹Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Ángeles, California, EE. UU.; ¹²Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, Nueva York, EE. UU.; ¹³Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, EE. UU.; ¹⁴C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italia; ¹⁵Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia; ¹⁶Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canadá; ¹⁷Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Pekín, China; ¹⁸Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, Reino Unido; y ¹⁹School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Correspondencia: Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australia. Correo electrónico: scheffer@unimelb.edu.au

Wiley Periodicals, Inc.

© 2017 International League Against Epilepsy

PUNTOS CLAVE

- La ILAE presenta un marco revisado para la clasificación de las epilepsias, concebido para trabajar con la clasificación de los tipos de crisis.
- Niveles de diagnóstico: tipo de crisis, tipo de epilepsia (focal, generalizada, combinada generalizada y focal, desconocida) y síndrome de epilepsia.
- Se debe considerar un diagnóstico etiológico desde el momento en que el paciente se presenta por primera vez y en cada paso a lo largo de la ruta diagnóstica. La epilepsia de un paciente se puede clasificar en más de una categoría etiológica.
- El término «benigna» se sustituirá por los términos «autolimitada» y «farmacosensible», que se utilizarán según corresponda.
- El término «encefalopatía evolutiva y epiléptica» puede aplicarse en forma total o parcial según corresponda.

Prácticamente desde su creación en 1909, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha realizado esfuerzos continuos para perfeccionar la clasificación de las epilepsias, que cobraron un especial impulso a principios de la década de 1960 cuando Henri Gastaut propuso nuevos conceptos de clasificación.¹⁻³ Un intenso debate y la adquisición de nuevos conocimientos en las dos décadas siguientes condujeron a la histórica clasificación de epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE de 1985⁴, a la que pronto siguió una versión revisada ratificada por la Asamblea General de la ILAE en 1989.⁵ La clasificación de 1989 ha sido muy influyente en todo el mundo y ha tenido una gran incidencia sobre la atención y la investigación de la epilepsia. El trabajo aquí presentado se basa en

los esfuerzos de muchas personas dedicados a lo largo de más de un siglo, a las que reconocemos sus aportes fundamentales en el desarrollo de la clasificación de las epilepsias.

Si bien muchos de los conceptos esbozados en la clasificación de la ILAE de 1989 siguen siendo válidos hasta el día de hoy, es cada vez más claro que se necesita una revisión para dar cuenta de los descubrimientos científicos posteriores que durante las últimas décadas han cambiado fundamentalmente nuestra comprensión de las epilepsias, así como nuestro enfoque del diagnóstico y el tratamiento de las personas con epilepsia.

La clasificación de las epilepsias es la herramienta clínica clave para evaluar a una persona que presenta crisis. Incide sobre todas las consultas clínicas, pero su influencia se extiende mucho más allá del ámbito clínico hasta la investigación clínica y básica sobre la epilepsia y al desarrollo de nuevas terapias. La clasificación sirve para varios fines: proporciona un marco para entender el tipo de crisis que tiene el paciente, los otros tipos de crisis que es más probable que tengan lugar en esa persona, los potenciales desencadenantes de sus crisis y, a menudo, su pronóstico. También informa sobre los riesgos de las comorbilidades, entre ellas, las dificultades de aprendizaje, el deterioro intelectual, rasgos psiquiátricos como el trastorno del espectro autista y el riesgo de mortalidad, por ejemplo, la muerte súbita e inesperada en la epilepsia (SUDEP). Cabe destacar que la clasificación suele orientar la elección de los tratamientos antiepilépticos.

La clasificación de las epilepsias ha evolucionado de forma radical desde su inicio en la década de 1960.⁶⁻⁹ Las muchas reiteraciones en la clasificación reflejan avances en la comprensión de los patrones fenotípicos y los mecanismos subyacentes, basados en los principales aportes de la investigación clínica y básica de todo el mundo. Estos nuevos conocimientos adquiridos se incorporan a las múltiples facetas de la atención clínica de los pacientes y conducen a avances en el desarrollo de tratamientos innovadores, ya sean terapias farmacológicas o alimentarias, enfoques quirúrgicos o desarrollos de dispositivos. La clasificación siempre será un proceso dinámico, acorde con los nuevos conocimientos adquiridos a través de la investigación y una mejor comprensión de este grupo heterogéneo de enfermedades. Su continua evolución hacia el futuro promete conducir a nuevos avances en la atención de los pacientes.

La clasificación suscita un debate apasionado. Esto se debe en parte a que se basa en los complejos constructos clínicos que sustentan el diagnóstico de la epilepsia y en parte a que es tan fundamental para nuestra práctica diaria. La clasificación se ha basado en la opinión de expertos que reúne a epileptólogos y especialistas relacionados de todo el mundo. Aunque no cabe duda de que el punto final deseado es una clasificación con base científica, nuestra comprensión no está lo suficientemente avanzada como para elaborar una clasificación sobre una base científicamente rigurosa.⁹ Por lo tanto, las propuestas actuales se basan en una combinación de los últimos

conocimientos científicos con la opinión de especialistas de alto nivel, incluyendo una vasta consulta a profesionales dedicados a la epilepsia y a la comunidad de la epilepsia más amplia en todo el mundo.

Cuando un paciente presenta crisis, el médico emplea varios pasos críticos para establecer un diagnóstico. Antes de intentar clasificar una crisis, debe determinar si el evento paroxístico es en realidad una crisis epiléptica con diversos diagnósticos diferenciales posibles. Estos incluyen síncope convulsivo, parasomnias, trastornos del movimiento y otros eventos no epilépticos (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>). El médico debe cumplir este paso diagnóstico antes de comenzar a clasificar la epilepsia del paciente.

En términos de clasificación de las epilepsias, el médico comienza por clasificar el tipo de crisis. Esta es la temática del documento complementario a la nueva clasificación de los tipos de crisis.¹⁰ A continuación, debe clasificarse el tipo de epilepsia del paciente y, en muchos casos, se puede establecer un diagnóstico específico del síndrome de epilepsia. De igual importancia es que en cada paso de la ruta diagnóstica se hagan todos los esfuerzos posibles por identificar la etiología de la epilepsia del paciente. La clasificación del tipo de crisis y del tipo de epilepsia tiene en cuenta los resultados de investigaciones como el electroencefalograma (EEG) y los estudios de neuroimagen junto con otros estudios que exploran la etiología subyacente de la epilepsia. En el presente documento, presentamos la primera gran clasificación de las epilepsias desde la última vez que se ratificó la clasificación de la ILAE en 1989.

MÉTODOS

En el pasado, los documentos de posición de la ILAE sobre cuestiones fundamentales como la terminología, la definición y la clasificación de las crisis y la epilepsia requerían la ratificación de la Asamblea General a través de una votación de los representantes de los capítulos de la ILAE de todo el mundo.⁵ Este enfoque ya no es el ideal, ya que no permite una participación adecuada de la gran cantidad de especialistas en epilepsia de todo el mundo y no aprovecha las oportunidades que ofrecen los impresionantes avances en las herramientas de comunicación.

Por consiguiente, en 2013 la ILAE estableció un nuevo procedimiento para la finalización y aprobación de los documentos de posición, es decir, documentos que reflejen la posición de la ILAE sobre temas que implican la adopción de un lenguaje común o un conjunto de definiciones (por ejemplo, definición de epilepsia, clasificación).¹¹ Este proceso es muy reiterativo e implica la elaboración inicial del documento por parte de un grupo de expertos seleccionados por la ILAE, la publicación del documento en el sitio web de la ILAE, la solicitud de comentarios y críticas de todas las partes interesadas y el nombramiento de un panel de especialistas independiente para revisar e

incorporar los comentarios públicos. Este proceso tiene lugar paralelamente a la revisión por pares llevada a cabo por la revista a la que se presenta el documento para su publicación (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>).

En el caso de la clasificación revisada, la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE publicó en 2010 una primera propuesta que precedió a la aplicación del procedimiento antes descrito. Se hizo hincapié en el empleo de una terminología transparente, en la que las palabras signifiquen lo que dicen.⁹ La publicación de 2010 generó un amplio debate y un gran número de comentarios.¹²⁻²⁹ Posteriormente, el Comité Ejecutivo de la ILAE nombró una nueva Comisión de Clasificación y Terminología a la que se asignó la tarea de elaborar una clasificación revisada mediante el procedimiento descrito para los documentos de posición de la ILAE. La Comisión presentó el documento inicial en 2013, y el documento se publicó en línea invitando a la discusión (información complementaria para Scheffer y cols.³⁰). Hubo un ávido debate y gran participación de la comunidad, con 128 comentarios recibidos de 43 países. La respuesta fue tan amplia y los comentarios sobre los conceptos importantes resultaron tan contrapuestos que el panel a cargo de revisar los comentarios públicos determinó que era necesaria una mayor participación del público para garantizar el nivel más alto de acuerdo posible. La hoja de ruta seguida por el panel para solicitar una mayor participación y responder a los comentarios recibidos de las partes interesadas se describe en un artículo publicado en *Epilepsia Open* en 2016, en el que se volvió a solicitar ideas y sugerencias de la comunidad mundial.³⁰ Luego se analizaron y se tuvieron en cuenta otros comentarios y opiniones para concluir el actual documento de posición que define la clasificación de las epilepsias de 2017.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

La nueva clasificación de las epilepsias presenta varios niveles y está pensada para responder a la clasificación de las epilepsias en diferentes entornos clínicos (Fig. 1). Este enfoque reconoce la amplia diferencia de recursos en todo el mundo, lo que significa que serán posibles diferentes niveles de clasificación en función de los recursos disponibles para el médico que realiza el diagnóstico. Siempre que sea posible, se debe procurar establecer un diagnóstico en los tres niveles, así como la etiología de la epilepsia.

Tipo de crisis

El punto de partida del marco de clasificación de las epilepsias es el tipo de crisis epiléptica. Supone que el médico ya ha establecido un diagnóstico definitivo de una crisis epiléptica y no pretende ser un algoritmo diagnóstico para diferenciar los eventos epilépticos de los no epilépticos. La clasificación de tipos de crisis se determina de acuerdo con la nueva nomenclatura empleada en el documento complementario.¹⁰ Las crisis se pueden clasificar en crisis de inicio focal, de inicio generalizado o de inicio desconocido.

En algunos entornos, la clasificación según el tipo de crisis puede ser el nivel máximo posible para el diagnóstico, ya que puede no haber acceso a EEG, registros de videos o estudios de diagnóstico por imágenes. En otros casos, simplemente puede haber muy poca información disponible para establecer un diagnóstico de nivel más alto, como cuando un paciente solo ha tenido una crisis.

Tipo de epilepsia

El segundo nivel es el del tipo de epilepsia. Se asume que el paciente tiene un diagnóstico de epilepsia basado en la definición de 2014.³¹ El nivel del tipo de epilepsia incluye una nueva categoría de «epilepsia combinada generalizada y focal» además de las epilepsias generalizadas y focales ya establecidas. También incluye la categoría «desconocida». Muchas epilepsias incluyen múltiples tipos de crisis.

En un diagnóstico de epilepsia generalizada, el paciente típicamente presenta actividad de punta-onda generalizada en el EEG. Las personas con epilepsias generalizadas pueden presentar diversos tipos de crisis, entre ellas, crisis de ausencia, mioclónicas, atónicas, tónicas y tónico-clónicas. El diagnóstico de la epilepsia generalizada se establece clínicamente, respaldado por la presencia de descargas interictales típicas registradas en un EEG. Se deben tomar precauciones con pacientes que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas y EEG normal. En este caso, debe haber evidencia respaldatoria para establecer un diagnóstico de epilepsia generalizada, como espasmos mioclónicos o antecedentes familiares relacionados.

Las epilepsias focales incluyen trastornos unifocales y multifocales, así como crisis que afectan un solo hemisferio. Se pueden observar diversos tipos de crisis, entre ellas, crisis focales con pérdida de la conciencia, crisis focales con afectación de la conciencia, crisis focales motoras, crisis focales no motoras y crisis bilaterales tónico-clónicas. El EEG interictal suele mostrar descargas focales epileptiformes, pero el diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados del EEG.

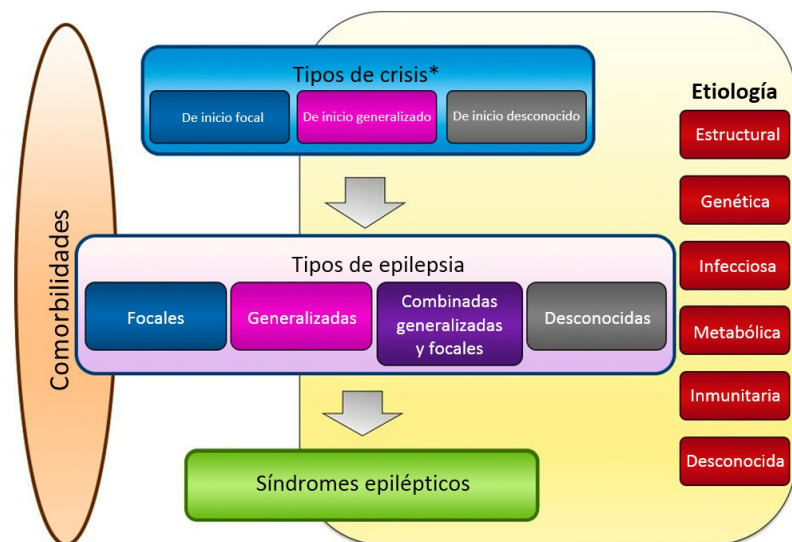
Se incorpora el nuevo grupo de epilepsias combinadas generalizadas y focales, ya que algunos pacientes tienen crisis tanto generalizadas como focales. El diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados del EEG. Las grabaciones de eventos ictales son útiles, pero no fundamentales. El EEG interictal puede mostrar tanto descargas generalizadas de punta-onda como descargas focales epileptiformes, pero no se requiere actividad epileptiforme para el diagnóstico. Algunos ejemplos frecuentes en los que tienen lugar ambos tipos de crisis son el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.

El tipo de epilepsia también puede ser el nivel final de diagnóstico alcanzable cuando el médico es incapaz de establecer un diagnóstico del síndrome de epilepsia. Algunos ejemplos son los siguientes: la situación común de un niño o adulto con epilepsia del lóbulo temporal sin lesión que tiene epilepsia focal de etiología desconocida; un niño de 5 años de edad que presenta crisis generalizadas tónico-clónicas y actividad generalizada de punta-onda en el EEG que no puede clasificarse como un síndrome de epilepsia conocida pero tiene un diagnóstico claro de epilepsia generalizada; o la situación menos común de una mujer de 20 años de edad que cursa crisis focales con afectación de la conciencia y crisis de ausencia con descargas focales y descargas de punta-onda generalizada en las grabaciones del EEG y resonancia magnética (RM) normal, que por lo tanto tendrían un diagnóstico de epilepsia combinada generalizada y focal.

El término «desconocida» se utiliza para indicar que se entiende que el paciente tiene epilepsia, pero el médico no puede determinar si el tipo de epilepsia es focal o generalizada porque no se dispone de suficiente información. Esto puede deberse a varias razones. Es posible que no haya acceso al EEG o que los estudios del EEG hayan arrojado poca información (por ejemplo, si los resultados fueron normales). Si se desconocen los tipos de crisis, es posible que se desconozca el tipo de epilepsia por motivos similares, aunque pueden no ser siempre coincidentes. Por ejemplo, el paciente puede haber tenido varias crisis tónico-clónicas simétricas sin rasgos focales y registros normales en el EEG. Por lo tanto, se desconoce el inicio de las crisis y la persona tiene un tipo de epilepsia desconocida.

Figura 1.

Marco para la clasificación de las epilepsias. *Indica el inicio de las crisis. Epilepsia © ILAE



Síndrome de epilepsia

El tercer nivel es un diagnóstico del síndrome de epilepsia. «Síndrome de epilepsia» hace referencia a un conjunto de características que incorporan tipos de crisis, EEG y características de diagnóstico por imágenes que suelen presentarse juntas. A menudo presenta características que dependen de la edad, como la edad al inicio y al momento de la remisión (según corresponda), los desencadenantes de las crisis, la variación diurna y, a veces, el pronóstico.^{4,5} También puede presentar comorbilidades distintivas, como disfunción intelectual y psiquiátrica, junto con resultados específicos en el EEG y en estudios de diagnóstico por imágenes. Puede tener implicaciones asociadas etiológicas, pronósticas y para el tratamiento. Es importante destacar que un síndrome de epilepsia no tiene una correlación uno a uno con un diagnóstico etiológico y sirve otros fines, tal como guiar el tratamiento. Existen muchos síndromes bien reconocidos como la epilepsia de ausencia infantil, el síndrome de West y el síndrome de Dravet, aunque cabe señalar que la ILAE nunca ha establecido una clasificación formal de los síndromes.⁹ Recién desarrollado y concebido como una herramienta didáctica, el sitio web educativo de la ILAE (epilepsydiagnosis.org) proporciona un excelente recurso para entender los parámetros para el diagnóstico, videos de repaso de los tipos de crisis y las características reflejadas en los EEG de muchos síndromes establecidos.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Dentro de las epilepsias generalizadas se encuentra el subgrupo común y bien reconocido de las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI). Las EGI abarcan cuatro síndromes de epilepsia bien

establecidos: epilepsia de ausencia infantil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y crisis tónico-clónicas generalizadas solas (anteriormente conocidas como «crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar», término que se modificó cuando se determinó que los ataques pueden ocurrir en cualquier momento del día). Se sugirió la intención de eliminar el término «idiopática» de la nomenclatura de la clasificación de las epilepsias, ya que su definición era «que no tiene ninguna etiología conocida o supuesta aparte de una posible predisposición hereditaria».⁴ El término griego «idios» se refiere a uno mismo, a lo propio y lo personal, y por lo tanto se lo emplea para reflejar la etiología genética sin decirlo explícitamente. Por consiguiente, «idiopática» puede considerarse un término impreciso dado nuestro creciente reconocimiento y descubrimiento de los genes relacionados con muchas epilepsias, entre ellos, los que presentan herencia monogénica (con variantes patogénicas hereditarias o *de novo*) o compleja (poligénica con o sin contribución de factores ambientales). Además, la palabra «genética» a veces puede interpretarse erróneamente como sinónimo de «hereditaria».

Por lo tanto, es más significativo referirse a este grupo de síndromes como «epilepsias genéticas generalizadas» (EGG) cuando el médico considere que existe suficiente evidencia para esta clasificación. Dicha evidencia proviene de rigurosas investigaciones clínicas sobre la herencia de estos síndromes en estudios de gemelos y familias, y no significa que se hayan identificado mutaciones genéticas específicas. De hecho, en la actualidad rara vez se han determinado las mutaciones genéticas que causan la epilepsia de un paciente, quizás con la excepción de las encefalopatías evolutivas y epilépticas de inicio infantil, en las que se ha demostrado que muchos pacientes tienen una variante patogénica *de novo*.³²

Sin embargo, ha habido una gran voluntad por mantener el término «epilepsia generalizada idiopática». Por lo tanto, el grupo de trabajo ha decidido que dicho término será aceptable específicamente para el grupo de cuatro síndromes de epilepsia: epilepsia de ausencia infantil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y crisis tónico-clónicas generalizadas solas. En casos individuales, el término epilepsia generalizada genética puede emplearse cuando al médico le resulte conveniente recurrir a una etiología genética.

Epilepsias focales autolimitadas

Existen varias epilepsias focales autolimitadas, que por lo general comienzan en la niñez. La más común es la epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales, antes conocida como «epilepsia benigna con puntas centrotemporales». Otras epilepsias incluidas en este amplio grupo son las epilepsias occipitales infantiles autolimitadas, con la forma de inicio temprano descrita por Panayiotopoulos y la forma de inicio tardío por Gastaut.³³ Se han descrito otras epilepsias

autolimitadas del lóbulo frontal,³⁴ temporales³⁵ y del lóbulo parietal³⁶, entre las que algunas tienen inicio en la adolescencia e incluso en la vida adulta.

Etiología

Desde el momento en que el paciente presenta una primera crisis epiléptica, el médico debe intentar determinar la etiología de la epilepsia. Se han reconocido diversos grupos etiológicos, con hincapié en los que tienen implicaciones para el tratamiento. En general, la primera investigación que se lleva a cabo incluye neuroimágenes, idealmente RM si está disponible. Esto le permite al médico determinar si existe una etiología estructural para la epilepsia del paciente. Los otros cinco grupos de etiología son genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida (Fig. 1). La epilepsia de un paciente puede clasificarse en más de una categoría etiológica. Las etiologías no son jerárquicas, y la importancia dada al grupo etiológico del paciente puede depender de las circunstancias. Por ejemplo, un paciente con esclerosis tuberosa tiene una etiología tanto estructural como genética. La etiología estructural es crítica para la cirugía de epilepsia, mientras que la etiología genética es clave para el asesoramiento en genética y la consideración de nuevas terapias tales como los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR).

Etiología estructural

El concepto detrás de etiología estructural es que una anomalía estructural presenta un riesgo sustancialmente mayor de ser asociada con la epilepsia sobre la base de estudios bien diseñados.⁹ Por etiología estructural se hace referencia a anomalías visibles en la neuroimagenología estructural, en la que la evaluación electroclínica y los resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes conducen a una presunción razonable de que la anomalía en las imágenes es la causa probable de las crisis del paciente. Las etiologías estructurales pueden ser adquiridas (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, traumatismos e infecciones) o genéticas (como muchas malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical). Si bien existe una base genética relacionada con dichas malformaciones, la correlación estructural sustenta el diagnóstico de epilepsia. La identificación de una lesión estructural sutil requiere estudios de RM apropiados que sigan protocolos específicos para la epilepsia.³⁷

Existen asociaciones bien reconocidas dentro de las epilepsias con etiología estructural. Estas incluyen el resultado relativamente frecuente de crisis del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo. Otras asociaciones clave incluyen crisis gástricas con hamartoma hipotalámico, síndrome de Rasmussen y síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia. Reconocer estas asociaciones es importante para garantizar que los estudios de diagnóstico por imágenes del paciente

se examinen cuidadosamente a fin de verificar si presentan anomalías estructurales específicas. Esto, a su vez, pone de relieve la necesidad de tener en cuenta la cirugía de la epilepsia si el tratamiento del paciente no da resultado.

La base subyacente para una anomalía estructural puede ser genética o adquirida, o ambas. Por ejemplo, la polimicrogiria puede ser consecuencia de mutaciones en genes como el GPR56 o adquirida, derivada de una infección por citomegalovirus intrauterino.³⁸ Entre las causas estructurales adquiridas se incluyen la encefalopatía hipóxica-isquémica, traumatismo, infección y accidente cerebrovascular. Cuando una etiología estructural tiene una base genética bien definida (como el complejo de esclerosis tuberosa, causado por mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 que codifican la hamartina y la tuberina, respectivamente), se pueden utilizar ambos términos, etiología estructural y genética.

Etiología genética

El concepto de epilepsia genética es que es la consecuencia directa de una mutación genética conocida o presunta en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las epilepsias relacionadas con una etiología genética son muy diversas y, en la mayoría de los casos, aún se desconocen los genes subyacentes.

En primer lugar, la inferencia de una etiología genética puede basarse únicamente en los antecedentes familiares de un trastorno autosómico dominante. Por ejemplo, en el síndrome de epilepsia neonatal familiar benigna, la mayoría de las familias presentan mutaciones de uno de los genes del canal de potasio, KCNQ2 o KCNQ3.³⁹ Por el contrario, en el síndrome de epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, actualmente solo se conoce la mutación subyacente en una pequeña proporción de personas.⁴⁰

En segundo lugar, la investigación clínica puede sugerir una etiología genética en poblaciones con el mismo síndrome, como epilepsia ausencia infantil o epilepsia mioclónica juvenil. La evidencia de una base genética proviene de estudios elegantes como los estudios de gemelos de Lennox en la década de 1950 y los estudios de agregación familiar.^{41,42}

En tercer lugar, puede haberse identificado una base molecular, que puede implicar un solo gen o una variante del número de copias de mayor efecto. Cada vez son más los pacientes con anomalías genéticas conocidas causantes de epilepsias tanto graves como leves. La genética molecular ha permitido identificar la mutación causal en un gran número de genes de la epilepsia, que se originan con mayor frecuencia *de novo*, en el 30-50 % de los niños con encefalopatías evolutivas y epilépticas severas.³²

El ejemplo más conocido es el síndrome de Dravet, en el que más del 80 % de los pacientes presentan una variante patogénica del gen *SCN1A*. Cabe destacar que una etiología monogénica puede causar un espectro de epilepsias de leves a severas, como las mutaciones del gen *SCN1A*, que están asociadas con el síndrome de Dravet y la epilepsia genética con crisis febriles plus (GEFS+), y puede tener implicaciones para el tratamiento.^{43,44} Comprender el espectro fenotípico asociado con mutaciones de un gen específico es fundamental, ya que el hallazgo de una mutación en un gen específico por sí solo puede no permitir la predicción del resultado. La interpretación de su relevancia debe considerarse en el contexto de la presentación electroclínica. Así, hasta la fecha, la mayoría de los genes presentan heterogeneidad fenotípica y la mayoría de los síndromes presentan heterogeneidad genética.

Cuando la epilepsia responde a una herencia compleja, lo que implica múltiples genes con/sin contribución de factores ambientales, se pueden identificar variantes de susceptibilidad que contribuyen a causar la epilepsia pero que no son suficientes por sí solas para causarla.^{45,46} En este contexto, es posible que no existan antecedentes familiares de crisis debido a que otros miembros de la familia no presentan suficientes variantes genéticas de la epilepsia para verse afectados.

Es importante subrayar que lo genético no equivale a lo hereditario. Se está identificando un número creciente de mutaciones *de novo* tanto en epilepsias severas como en epilepsias leves.⁴⁷⁻⁵² Esto significa que el paciente presenta una nueva mutación que se ha originado en él, y por lo tanto es poco probable que tenga antecedentes familiares de crisis y no haya heredado la mutación genética. Sin embargo, este paciente puede tener ahora una forma de epilepsia hereditaria. Por ejemplo, si la persona tiene una mutación dominante *de novo*, su descendencia tendrá un riesgo del 50 % de heredar la mutación. Esto no significa necesariamente que sus hijos tendrán epilepsia, ya que su expresión dependerá de la penetrancia de la mutación.

Profundizando más, los pacientes pueden ser mosaicos para una mutación. Esto significa que tienen dos poblaciones de células, una de las cuales presenta la mutación y la otra el alelo de tipo silvestre (normal). El mosaicismo puede afectar la gravedad de su epilepsia, con tasas más bajas de mosaicismo que ocasionan una gravedad más leve de la epilepsia, tal como se demuestra en los estudios del gen *SCN1A*.⁵³

Una etiología genética no excluye la contribución de factores medioambientales. Se acepta ampliamente que los factores ambientales contribuyen a la aparición de los trastornos convulsivos. Por ejemplo, muchas personas con epilepsia son más propensas a presentar crisis con privación del sueño, estrés y enfermedades. La etiología genética se refiere a una variante (mutación) patogénica de efecto significativo en la causa de la epilepsia de la persona.

Etiología infecciosa

La etiología más común en todo el mundo es el caso en que se produce la epilepsia como resultado de una infección.⁵⁴ El concepto de etiología infecciosa remite al resultado directo de una infección conocida en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. La etiología infecciosa hace referencia a un paciente que tiene epilepsia en lugar de un paciente que tiene crisis que se producen en el contexto de una infección aguda como la meningitis o la encefalitis. Algunos ejemplos comunes en regiones específicas del mundo incluyen neurocisticercosis, tuberculosis, VIH, malaria cerebral, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral e infecciones congénitas como el virus del Zika y el citomegalovirus. Estas infecciones en ocasiones tienen una correlación estructural. La etiología infecciosa tiene implicaciones específicas en el tratamiento. Una etiología infecciosa también puede referir al desarrollo posinfeccioso de la epilepsia, como la encefalitis viral que provoca crisis después de la infección aguda.

Etiología metabólica

Diversos trastornos metabólicos se asocian con la epilepsia. Esta área se está ampliando, y cada vez se comprende mejor el espectro fenotípico. El concepto de epilepsia metabólica se utiliza para designar el resultado directo de un trastorno metabólico conocido o presunto en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las causas metabólicas hacen referencia a un defecto metabólico bien definido con manifestaciones o cambios bioquímicos en todo el organismo como porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina. En muchos casos, los trastornos metabólicos presentan un defecto genético. Es probable que la mayoría de las epilepsias metabólicas tengan una base genética, pero algunas pueden ser adquiridas, como la deficiencia cerebral de folato. La identificación de las causas metabólicas específicas de la epilepsia es de suma importancia debido a las implicaciones para tratamientos específicos y para la potencial prevención del deterioro intelectual.

Etiología inmunitaria

El concepto de epilepsia autoinmune refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Recientemente se ha reconocido una gama de epilepsias autoinmunes con presentaciones características tanto en adultos como en niños.⁵⁴ Puede conceptualizarse una etiología inmunitaria en los casos en que hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos. El diagnóstico de estas encefalitis autoinmunes está aumentando rápidamente, en especial con un mayor acceso a las pruebas de anticuerpos. Entre los ejemplos se incluyen la encefalitis por anticuerpos contra

el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) y la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGII.⁵⁵ Con el surgimiento de estas entidades, este subgrupo etiológico merece una categoría específica, en particular dadas las implicaciones del tratamiento con inmunoterapias dirigidas.

Etiología desconocida

«De etiología desconocida» significa que todavía no se conoce la causa de la epilepsia. Sigue habiendo muchos pacientes con epilepsia cuya causa se desconoce. En esta categoría, no es posible establecer un diagnóstico específico aparte de la semiología electroclínica básica como la epilepsia del lóbulo frontal. El grado en que se puede determinar una causa depende del grado de evaluación disponible para el paciente. Esto difiere según los diferentes países y contextos de atención médica, y es de esperar que la situación mejore con el tiempo en los países de escasos recursos.

Comorbilidades

Cada vez se reconoce más que muchas de las epilepsias se asocian con comorbilidades tales como problemas de aprendizaje, psicológicos y de comportamiento (Fig. 1, óvalo vertical izquierdo). Estos varían en tipo y gravedad, y van desde dificultades de aprendizaje sutiles a deterioro intelectual, rasgos psiquiátricos como trastornos del espectro autista y depresión, hasta problemas psicosociales. En las epilepsias más graves, se puede observar una compleja gama de comorbilidades, incluyendo déficits motores como parálisis cerebral o deterioro en la marcha, trastornos del movimiento, escoliosis, sueño y trastornos gastrointestinales. Al igual que la etiología, es importante que se considere la presencia de comorbilidades para cada paciente con epilepsia en cada etapa de la clasificación, lo que permite la identificación temprana, el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

TERMINOLOGÍA Y DEFINICIONES NUEVAS

Encefalopatías evolutivas y epilépticas

En el informe de Berg y cols.⁹ se redefinió el término «encefalopatía epiléptica» para indicar que la actividad epiléptica en sí misma contribuye a causar graves deficiencias cognitivas y conductuales más allá de lo que podría esperarse de la patología subyacente sola (por ejemplo, malformación cortical). Las deficiencias globales o selectivas pueden empeorar con el tiempo. Estas deficiencias pueden observarse a lo largo de un espectro de gravedad en todas las epilepsias y pueden presentarse a cualquier edad.

El concepto de la encefalopatía epiléptica puede ser aplicable a las epilepsias en todas las edades y debe utilizarse más ampliamente que solo para las epilepsias severas con inicio en la

lactancia y la niñez. Muchos síndromes de epilepsia asociados con la encefalopatía tienen una etiología genética, como el síndrome de West, en el que existe una marcada heterogeneidad genética, y la encefalopatía epiléptica con ondas y puntas continuas durante el sueño (CSWS), en la que han comenzado a aparecer los primeros genes³². Igualmente, tales síndromes pueden tener una causa adquirida (como encefalopatía hipóxica-isquémica o accidente cerebrovascular) o pueden estar asociados con una malformación del desarrollo cortical que también puede tener una etiología genética o adquirida.

El concepto de encefalopatía epiléptica también puede aplicarse a los trastornos monogénicos, como la encefalopatía *CDKL5* y la encefalopatía *CHD2*. Sin embargo, un solo gen puede causar una encefalopatía epiléptica en algunas personas y una epilepsia autolimitada en otras. Los ejemplos incluyen los genes *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC2A1*, *KCNQ2*, *KCNA2* y *CHD2*. En una encefalopatía epiléptica, la abundante actividad epileptiforme interfiere con el desarrollo, lo que provoca retraso cognitivo y a menudo regresión, y a veces se asocia con consecuencias psiquiátricas y conductuales. La actividad epileptiforme puede causar regresión en personas con desarrollo normal o con retraso en el desarrollo preexistente, que luego presenta una meseta o regresión en el desarrollo. Un componente clave del concepto es que la mejora de la actividad epileptiforme podría llegar a aliviar las consecuencias del trastorno sobre el desarrollo. Desde el punto de vista clínico, esto representa una cuestión fundamental y suele reflejarse en las observaciones de las familias y los médicos.

Muchos de estos trastornos genéticos graves *también* tienen consecuencias sobre el desarrollo que derivan directamente del efecto de la mutación genética, además del efecto de la frecuente actividad epiléptica sobre el desarrollo, lo cual puede manifestarse de varias maneras. Puede haber un retraso en el desarrollo mental preexistente, complicado por la meseta o la regresión con la aparición de crisis o con crisis prolongadas. En otros trastornos, el retraso del desarrollo puede tener lugar en un marco de desarrollo normal, con la aparición del retraso anterior a la presencia de actividad epiléptica frecuente en el EEG. Un ejemplo bien conocido es la encefalopatía relativamente frecuente del síndrome de Dravet, en la que se produce un retraso o regresión del desarrollo entre los 1 y 2 años de edad, en un momento en que la actividad epileptiforme en el EEG no suele ser frecuente todavía. Esto sugiere un componente relativo al desarrollo además de un componente epiléptico, ambos resultantes de la mutación subyacente del gen de la subunidad del canal de sodio (*SCN1A*) encontrada en >80 % de los casos. En un tercer grupo, la epilepsia puede resolverse de forma relativamente temprana en la historia del niño, pero las consecuencias en el desarrollo pueden seguir siendo profundas, tal como se observa en algunos pacientes con encefalopatía *KCNQ2* o la encefalopatía *STXBPI*. Estas observaciones, relativas a muchas de las encefalopatías genéticas,

sugieren que una ampliación de la terminología (según corresponda) que incluya la frase «evolutiva» reconoce que ambos aspectos pueden desempeñar una función en la presentación clínica. Estos conceptos son fundamentales para entender el proceso de la enfermedad tanto para las familias como para los médicos.

Por lo tanto, se sugiere que el término “encefalopatía evolutiva y epiléptica” se utilice según corresponda y pueda aplicarse a personas de cualquier edad. Esto permite el uso de uno o ambos descriptores: encefalopatía evolutiva, en la que solo se produce un deterioro del desarrollo sin actividad epiléptica frecuente asociada con regresión o un mayor retraso del desarrollo; encefalopatía epiléptica, en la que no se produce un retraso preexistente del desarrollo y no se cree que la mutación genética cause un retraso por sí misma; y encefalopatía evolutiva y epiléptica, en la que ambos factores desempeñan una función. A menudo no es posible determinar si es más importante el componente epiléptico o el evolutivo para contribuir a que se presente la enfermedad del paciente.

Anteriormente se ha clasificado a muchos pacientes con estos trastornos como pacientes con «epilepsias sintomáticas generalizadas». Sin embargo, este término ya no se utilizará ya que se ha aplicado a un grupo muy heterogéneo de pacientes. Este término se ha aplicado a pacientes con epilepsia y encefalopatías evolutivas (p. ej., deterioro intelectual estático y epilepsia leve), pacientes con encefalopatías epilépticas y pacientes con encefalopatías evolutivas y epilépticas, así como algunos pacientes con epilepsia generalizada o epilepsia combinada generalizada y focal. La nueva propuesta permitirá una clasificación más precisa de la epilepsia de estas personas.

En muchos casos en los que se identifica una mutación genética de gran efecto, se pueden combinar los términos «encefalopatía evolutiva y epiléptica» utilizando el nombre de la afección subyacente. Por ejemplo, muchas de las encefalopatías evolutivas y epilépticas bien reconocidas ahora pueden llamarse por su nombre de gen junto con la palabra «encefalopatía», como «encefalopatía *STXBPI*» o «encefalopatía *KCNQ2*». Esto es de especial importancia cuando se hace referencia a una enfermedad genética en la que los genes se asocian tanto con epilepsias severas como con epilepsias autolimitadas farmacosen­sibles, por ejemplo, *KCNQ2* o *SCN2A*. Así, el término «encefalopatía» puede utilizarse para denotar la forma severa de la enfermedad asociada con el deterioro del desarrollo.

Autolimitada y farmacosen­sible

Con el creciente reconocimiento del impacto de estas comorbilidades en la vida de las personas, ha habido una considerable inquietud relacionada con el hecho de que el término «benigna» subestima esta carga, en particular en los síndromes de epilepsia más leves como epilepsia benigna con puntas centrotemporales (BECTS) y epilepsia de ausencia infantil (CAE). A pesar de la *gestalt*

de un síndrome benigno, las BECTS pueden estar asociadas con efectos cognitivos transitorios o prolongados^{56,57} y CAE con consecuencias psicosociales significativas como un mayor riesgo de embarazo precoz.⁵⁸

El informe de Berg y cols.⁹ propuso nuevos términos para sintetizar los elementos implicados en el término «benigna». De este modo, «benigna», como descriptor de la epilepsia, se sustituye tanto por «autolimitada» como «farmacosensible», cada uno de los cuales sustituye diferentes componentes del significado de benigna. El término «autolimitada» refiere a la probable resolución espontánea de un síndrome. «Farmacosensible» significa que es probable que el síndrome de epilepsia se controle con la terapia antiepiléptica adecuada. Sin embargo, es importante reconocer que algunas personas que padecen estos síndromes no responden bien a la medicación. Como se mencionó anteriormente, no existe una clasificación formal de los síndromes de la epilepsia de la ILAE. No obstante, esperamos que el futuro se reemplace la palabra «benigna» en los nombres de síndromes específicos. Ya no se utilizarán los términos «maligna» y «catastrófica»; se eliminarán del léxico relacionado con la epilepsia debido a sus graves y angustiantes connotaciones.

Se espera que esta nueva clasificación de las epilepsias sea de gran utilidad para la comunidad de la epilepsia y que conduzca a mejoras en el diagnóstico de la enfermedad del paciente, la comprensión de su etiología y las terapias dirigidas para combatirla. Cabe destacar que, incluso cuando la etiología está claramente definida, todavía queda por explicarse el mecanismo subyacente que causa las crisis recurrentes. Con los avances significativos en la comprensión de la neurobiología de las crisis y las enfermedades epilépticas, se han producido importantes cambios de paradigma en los conceptos que sustentan la clasificación. Esta clasificación está concebida para reflejar los conocimientos actuales, de modo de resultar relevante para la práctica clínica como la principal herramienta para la comunicación tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ingrid Scheffer ha recibido financiación o ha sido asesora remunerada de UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics y Biocodex. Integra el consejo editorial de *Neurology* y el de *Epileptic Disorders*. Ha recibido subvenciones de National Health and Medical Research Council, Australian Research Council, National Institutes of Health (NIH), Human Research Council, Citizens United for Research in Epilepsy (CURE), Departamento de Defensa de los Estados Unidos y de la ONG March of Dimes. Samuel Berkovic ha recibido financiación de UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis y Jansen Cilag por sus actividades educativas y dentro de un consejo asesor, y por una patente para pruebas de SCN1A realizadas por Bionomics Inc

cuya licencia se otorgó a varias compañías de diagnóstico. Giuseppe Capovilla integra el consejo editorial de *European Journal of Pediatric Neurology*. Mary Connolly ha recibido subvenciones para investigación y honorarios por disertaciones de UCB, Novartis, Biocodex, Eisai y Sage Therapeutics. Todos los honorarios recibidos se donan al Epilepsy Research and Development Fund. También ha recibido subvenciones para investigación de Canadian Institutes for Health Research (CIHR) y The Alva Foundation. Es copresidenta de la Canadian Paediatric Epilepsy Network. Jacqueline French: La profesora universitaria recibe financiación de The Epilepsy Study Consortium por su asesoría relacionada con Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Bio-Pharm Solutions, Eisai Medical Research, GlaxoSmithK-line, GW Pharma, Impax, Johnson & Johnson, Marinus, Neusentis, Novartis, Roivant, Pfizer, Sage, Sunovion, SK Life Sciences, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, UCB, Upsher-Smith, Ultragenyx, Vertex, Zogenix, Zynerba, y por su asesoría provista al Consejo Consultivo Científico de Anavex, UCB; becas y financiación para investigación de Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK Life Sciences, UCB, Upsher-Smith y Vertex; y becas del National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epilepsy Therapy Project, Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium. Integra el consejo editorial de *Lancet Neurology*, *Neurology Today* y *Epileptic Disorders*, y es editora asociada de *Epilepsia*, por lo que recibe una remuneración. Laura Guilhoto integra el consejo editorial de *Seizure - European Journal of Epilepsy*. Edouard Hirsch ha recibido financiación de UCB y ha sido asesor remunerado de UCB, Eisai y Bial. Satish Jain y Yue-Hua Zhang no declaran conflictos de intereses. Gary Mathern está financiado en parte por the Davies/Crandall Chair for Epilepsy Research de la UCLA y es coeditor en jefe de *Epilepsia* y *Epilepsia Open*. También integra el consejo editorial de *Neurology* y el Comité de Gestión de Datos de NeuroPace, Inc. Solomon L. Moshe (Médico) dirige la cátedra Charles Frost Chair In Neurosurgery and Neurology y ha recibido financiación de NIH NS43209 y 1U54NS100064-01, CURE Infantile Spasms Initiative, Departamento de Defensa de los Estados Unidos (W81XWH-13-1-0180), the Heffer Family Foundation y the Segal Family Foundation, y de las familias Abbe Goldstein/Joshua Lurie y Laurie Marsh/Dan Levitz. Es editor asociado de *Neurobiology of Disease* e integra el consejo editorial de *Brain and Development*, *Pediatric Neurology* y *Physiological Research*. Recibe una remuneración anual de Elsevier por su trabajo como editor asociado de *Neurobiology of Disease* y regalías de dos libros que coeditó. Cobró honorarios por consultoría de Eisai y UCB. Douglas Nordli recibe financiación de NIH (1-RO1-NS43209) y CURE. Es editor asociado de *UpToDate*. Emilio Perucca ha recibido honorarios por disertaciones y consultoría, y subvenciones para investigación de las siguientes compañías farmacéuticas: Eisai, Biopharm Solutions, GW Pharma, Mylan, Sanofi, SK Life Sciences, Sun Pharma, Takeda y UCB Pharma. Torbjörn Tomson ha recibido subvenciones para investigación y honorarios por disertaciones para su

institución de las siguientes compañías farmacéuticas: Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis, Bial y UCB. También ha recibido subvenciones para investigación de CURE, Stockholm County Council y EU (DG Sante). Samuel Wiebe ha recibido honorarios por disertaciones o consultoría y subvenciones para investigación/becas educativas de UCB, Electrocore y Sunovion. Sameer Zuberi ha recibido subvención para investigación u honorarios por disertaciones de Epilepsy Research UK, Dravet Syndrome UK, UCB Pharma, Yorkhill Children's Charity, GW Pharma, Brabant Pharma y Zogenix. Es editor en jefe del *European Journal of Paediatric Neurology*. Confirmamos que hemos leído la posición de la revista en materia de publicación ética y ratificamos que este informe cumple sus lineamientos.

REFERENCIAS

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268–278.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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;51:676–685.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, 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;58:522–530.
11. Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at:<http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720–722.
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197–1198; discussion 1205–1199.
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10–13.

17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204–1205; discussion 1205–1209.
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195–1197; discussion 1205–1209.
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713–714.
20. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714–715.
21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718–720.
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203–1204; discussion 1205–1209.
23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200–1201; discussion 1205–1209.
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405–411.
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715–717.
27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052–1057.
28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717–718.
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201–1203; discussion 1205–1209.
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37–44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482.
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304–316.
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207–211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227–235.
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493–521.
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147–2153.
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–726.
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462.
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21–26.
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–162.

46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626–3631.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104–2108.
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825–830.
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404–410.
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242–248.
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–2284.
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152–158.