

2024

PROTOCOLO EPILEPSIAS DE DIFICIL CONTROL

(ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS Y DEL DESARROLLO, Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS
ESPECÍFICOS DE ETIOLOGÍA)

AMBULATORIO



Contenido

Equipo Elaborador del Protocolo	3
Metodología	3
Glosario	4
Introducción	6
Objetivos	7
Definiciones y Epidemiología	7
Epidemiología	10
Etiopatogenia	10
Integración del Equipo Asistencial	19
Criterios de Inclusión	20
Actividades Relacionadas con el Diagnóstico	21
Actividades Relacionadas con el Tratamiento	24
Actividades Relacionadas con la Prevención	26
Bibliografía	27
Flujogramas	36
Modificaciones	41
Firmas	41

Equipo Elaborador del Protocolo

Dra. Carolina Martino (Neuropediatra)

Dr. Alfredo Cerisola (Neuropediatra)

Los participantes del presente protocolo se han capacitado en el diagnóstico y tratamiento de las encefalopatías del desarrollo y síndromes epilépticos específicos de etiología

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

Actualización:

Este protocolo fue confeccionado en el año 2024.

Se realizarán actualizaciones cada 2 años.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en base a los siguientes descriptores de la búsqueda en PubMed/Medline. ("developmental encephalopathy"[Title/Abstract]) OR ("developmental encephalopathies"[Title/Abstract]) OR ("epileptic encephalopathy"[Title]) OR ("epileptic encephalopathies"[Title]) OR ("developmental and epileptic encephalopathy"[Title]) OR ("developmental and epileptic encephalopathies"[Title])

A partir de la lectura crítica de los artículos identificados en la búsqueda inicial, se incluyeron otros artículos relacionados a partir de las referencias bibliográficas correspondientes.

Glosario

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- BASED: Burden of Amplitude Sand Epileptiform Discharges
- CET: Complejo esclerosis Tuberosa
- DEE: Developmental epileptic encephalopathies
- PNPO: Deficiencia de piridoxamina 5'-fosfato oxidasa
- BH4: Deficiencia de tetrahidrobiopterina
- EIDEE: Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy
- EEG: Electroencefalograma
- EIMFS: Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- EPOCS: Epilepsia con punta onda continúa durante el sueño
- EMP: Epilepsia mioclónica progresiva
- EE: Encefalopatía Epiléptica
- EED: Encefalopatías epilépticas y del desarrollo
- DE: Encefalopatías del desarrollo
- MELAS: Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al ictus o Stroke
- ULD: Enfermedad de Unverricht-Lundborg
- FIRES: Febrile infection-related epilepsy syndrome
- GM2: Gangliosidosis monosialogangliósido 2
- ALDH7A1: Gen Aldehyde dehydrogenase 7 family member A1
- ARX: Gen aristaless related homeobox
- BRAT1: Gen BRCA1 associated ATM activator 1
- CDKL5: Gen cyclin dependent kinase like 5
- IQSEC2: Gen IQ motif and Sec7 domain ArfGEF 2
- KIAA2022: Gen
- KCNT1: Gen potassium sodium-activated channel subfamily T member 1
- KCNQ2: Gen potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2
- PCDH19: Gen protocadherin 19
- POLG: Gen DNA polymerase gamma, catalytic subunit
- NEXMIF: Gen Neurite extension and migration factor
- SCN1A: Gen sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
- SCN1B: Gen sodium voltage-gated channel beta subunit 1
- SCN2A: Gen sodium voltage-gated channel alpha subunit 2
- SCN8A: Gen sodium voltage-gated channel alpha subunit 8
- GEFS+: Generalized epilepsy with febrile seizure plus

SLC2A1: Gen solute carrier family 2 member 1
SLC6A1: Gen solute carrier family 6 member 1
STX1B: Gen syntaxin 1B
STXBP1: Gen syntaxin binding protein - 1
SYNGAP1: Gen synaptic Ras GTPase activating protein 1
SLC12A5: Gen solute carrier family 12 member 5
UBA5: Gen ubiquitin like modifier activating enzyme 5
TBC1D24: Gen TBC1 domain family member 24
TSC1: Gen Tuberous sclerosis complex subunit 1
TSC2: Gen Tuberous sclerosis complex subunit 2
GOSR2: Gen golgi SNAP receptor complex member 2

Introducción

En problemas de salud poco frecuentes, es importante que equipos de profesionales dediquen mucho tiempo a profundizar en el conocimiento de los aspectos particulares y específicos que presentan y a analizar cuál puede ser la mejor forma de que estos pacientes accedan a la mejor calidad de atención posible. Los protocolos de atención y las Guías de Práctica Clínica pueden ser extremadamente útiles para mejorar la atención de salud dado que analizan, sistematizan y resumen la información más importante relacionada con un problema clínico específico, de una forma clara y fácil de seguir. Deben ser considerados como un documento vivo, que prevea versiones actualizadas por expertos, donde se presente la información precisa, con mejor nivel de evidencia y más actualizada sobre aspectos relacionados con el diagnóstico, los mecanismos patogénicos, los estudios que se requieren, los esquemas terapéuticos, la evolución y el pronóstico, incluyendo estrategias para considerar las preferencias de los pacientes y sus familias. Esto va a permitir reducir la variabilidad en la práctica clínica, realizar los estudios y tratamientos que estén indicados y que aporten valor al cuidado de la salud y evitar estudios y tratamientos innecesarios.

Como siempre ocurre, los profesionales de la salud deben estar advertidos que los protocolos nunca logran abarcar todas las situaciones. El juicio clínico y la experiencia, sumado a protocolos y GPC, son necesarios para asegurar los mejores resultados. Estos no reemplazan el pensamiento y el juicio clínico.

Objetivos

Objetivo General

- Mediante estas recomendaciones se pretende brindar la mejor calidad de la atención de salud.
- Promover la racionalidad y la eficiencia en el proceso diagnóstico y terapéutico prestada a los pacientes afectados de DEE y Síndromes epilépticos de etiologías específicas de causas estructurales malformativas o genéticas.

Objetivos Específicos

- Uniformizar el tratamiento de los pacientes con esta condición entre los profesionales que puedan estar involucrados en la atención de estos pacientes.
- Asegurar la equidad en el abordaje apropiado de estas patologías en el territorio nacional.

Definiciones y Epidemiología

La epilepsia comprende un grupo de enfermedades neurológicas que afectan a más de 50 millones de personas en el mundo (Perucca, 2020). Es un trastorno frecuente en la infancia y a edades tempranas se asocia a comorbilidades cognitivas, motoras y del comportamiento, así como a resistencia a los tratamientos farmacológicos (Symonds, 2019).

La incidencia de la epilepsia depende de la edad, siendo la incidencia más alta (>60 por 100 000) encontrada en individuos menores de 5 años y en mayores de 65 años. La incidencia es mayor en el primer año de vida (46 por 100.000 personas-año) (Zuberi, 2022).

Dentro de las epilepsias, el concepto de encefalopatía epiléptica (EE) fue explicitado en la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por su sigla en inglés, *International League Against Epilepsy*) en el año 2010. Este concepto identifica aquellas condiciones en las cuales la actividad epiléptica en sí misma interfiere con el desarrollo neurológico, resultando en enlentecimiento y muchas veces regresión de este, déficit cognitivo y/o alteraciones conductuales más allá de lo que podría esperarse por la

patología subyacente. La mejoría clínica / electroencefalográfica conlleva, al menos en parte, una mejoría de los déficits asociados (Berg 2010; Scheffer, 2020).

La EE puede ser la manifestación principal de muchas condiciones graves, pero también puede ser la evolución de otras epilepsias previamente denominadas benignas como puede verse en evoluciones desfavorables de epilepsias focales auto limitadas de la infancia (Specchio, 2021).

Las manifestaciones clínicas de EE incluyen el estancamiento o la regresión del desarrollo, ya sea global o limitado a ciertas funciones como lenguaje o comportamiento, y típicamente surgen o empeoran en momentos de actividad epiléptica frecuente. Es importante recalcar que, si la etiología subyacente explica el deterioro cognitivo y la epilepsia no es responsable de este deterioro, el término EE no es apropiado. A partir del seguimiento de cohortes de niños con epilepsia donde ocurrió un deterioro cognitivo en los casos de epilepsia refractaria, pero no en aquellos que su epilepsia estaba bien controlada, así como la comprobación de mejores resultados en el neurodesarrollo de pacientes con cirugías precoces de epilepsia, se concluye que la actividad epiléptica en sí misma puede ser responsable de estos peores resultados y, por lo tanto, intentar prevenir el desarrollo de una EE tiene mayor beneficio que tratar la condición una vez instalada (Howell, 2016).

Las EE incluyen un grupo grande y heterogéneo de síndromes epilépticos severos caracterizados por varios tipos de crisis, alteración en el ritmo de fondo y actividad epileptógena frecuente en el EEG y retraso o regresión del desarrollo. En algunos casos de EE, no presentan retraso del desarrollo previo al inicio de la epilepsia y, la causa del retraso es atribuida a una interferencia de la epilepsia sobre los procesos fisiológicos cerebrales. Sin embargo, cuando la epilepsia es severa y tiene un inicio muy temprano, muchas veces es imposible saber si la causa subyacente de la encefalopatía no será la causa del retraso del desarrollo incluso en ausencia de la epilepsia. Por esta razón, las definiciones recientes de DEE designan un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por crisis epilépticas severas de inicio temprano y alteraciones electroencefalográficas sobre una base de trastorno del desarrollo que tiende a empeorar debido a la epilepsia. Esto genera un cuadro clínico complejo en que las alteraciones genéticas y las crisis epilépticas / actividad epiléptica severas contribuyen al trastorno del desarrollo observado, siendo difícil de ponderar el grado de impacto de cada una de ellas. En algunas DEE, variantes específicas en un gen pueden generar un síndrome específico de etiología reconocible, mientras que, en otras, una variedad de

variantes genéticas puede estar asociadas con los mismos síndromes epilépticos. Esta heterogeneidad genética es característica del síndrome de espasmos epilépticos infantiles, del síndrome de Lennox-Gastaut, en los cuales variantes genéticas que afectan diferentes vías moleculares o de señalización pueden conducir a síndromes electro clínicos similares (Guerrini R, et al., 2023).

Posteriormente, la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia), en la Clasificación de 2017, propuso el término Encefalopatía del Desarrollo y Epiléptica (sigla en inglés DEE- *Developmental and Epileptic Encephalopathies*). El término Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo (DEE) identifica un grupo heterogéneo de epilepsias caracterizadas por la coexistencia de crisis epilépticas generalmente de inicio temprano, refractarias al tratamiento, que se asocian con alteración o regresión del desarrollo, debidas – ambas manifestaciones – a la causa subyacente y, probablemente, a los efectos perjudiciales de la actividad epiléptica no controlada. Esto significa que el impacto en la trayectoria del desarrollo y la epilepsia se deben – ambos – a la etiología subyacente (DEE), pero la alteración en el desarrollo puede ser atribuida a la causa subyacente y, a su vez, la actividad epiléptica superpuesta, puede perjudicar aún más la evolución del funcionamiento cognitivo, social y del comportamiento (EE) (Fisher, 2017; ILAE, 2017). (Mastrangelo M, et al., 2024) (Zuberi SM et al, 2022) (Kacker S, et al., 2024).

Las encefalopatías del desarrollo (ED) son aquellas en las que la alteración en el desarrollo, la discapacidad intelectual, las disfunciones autonómicas y los trastornos motores también son atribuidas a causas genéticas, pero no necesariamente tienen epilepsia, aunque tienen más riesgo que la población general de desarrollarla, sin que esto implique que la epilepsia va a impactar, por sí misma, en la evolución del desarrollo. Es importante poder diferenciar las ED de las DEE, sobre todo para guiar el tratamiento, debiendo ser más agresivo en las segundas con respecto al uso de fármacos antiepilépticos (Scheffer, 2020).

Las DEE incluyen varios síndromes epilépticos electro-clínico relacionado con la edad de presentación y caracterizado por tipos específicos de crisis, y hallazgos neurológicos y electroencefalográficos, y por síndromes específicos por su etiología. En estos últimos se asocia un fenotipo clínico claramente establecido en la mayoría de los individuos afectados (presentación clínica, tipos de convulsiones, comorbilidades, curso de la enfermedad y/o respuesta a terapias específicas), así como manifestaciones en el electroencefalograma (EEG), neuroimagen y/o genéticas consistentes. La etiología

puede ser una mutación genética, una lesión estructural específica de causa genética o no, o una alteración metabólica definida (Wirrell, 2022) (Elkhateeb N, et al., 2024).

En apoyo a la independencia de las EE y las EEG, se observan casos con alteración del desarrollo que precede al inicio de las crisis, mientras que en otros pacientes, el deterioro cognitivo puede progresar incluso durante períodos de completo control de las crisis (Specchio N, Curatolo P. 2021).

En DEE, las variantes genéticas alteran el normal funcionamiento del cerebro y, consecuentemente, tanto la encefalopatía como la epileptogénesis. Sin embargo, la epilepsia per se puede empeorar el desarrollo y el comportamiento (Specchio N, Curatolo P. 2021).

El pronóstico de las DEE es generalmente malo, relacionadas con la enfermedad de base, pero una minoría significativa de casos puede mejorarse e incluso curarse con prontitud si existe un diagnóstico y tratamientos adecuados (Hussain, 2018).

Epidemiología

En una cohorte de Nueva Zelanda se estimó que la prevalencia en 2016 de DEE fue 112/100,000 niños (95% IC 92–135) y la incidencia acumulada por año para DEE en menores de 16 años fue de 169/100000 niños (IC 95% 144-199) y para menores de un año fue de 85.4/100,000 años-persona (95% IC 68.3–106). Dentro de las DEE, la incidencia por síndrome cada 100.000 niños fue la siguiente: síndrome de espasmos epilépticos infantiles 58,2 (95% IC 45,0–75,3), epilepsia con crisis mioclónico-atónicas 16,4 (IC 95% 9,69–27,7), Síndrome de Lennox-Gastaut 13,2 (IC 95% 4,1–41,9) y síndrome de Dravet 5,1 (IC 95% 2,1–12,2). En 152 (33%) de los niños con DEE no pudieron ser diagnosticados con un síndrome epiléptico. Si se analiza la coexistencia de epilepsia y alteración del desarrollo antes de los 16 años, esta asociación ocurre en 1 en 340 niños, con 1 en 590 que tienen DEE y en 1 en 800 tienen discapacidad intelectual y epilepsia (Poke G, et al., 2023).

Etiopatogenia

Muchas vías biológicas podrían estar involucradas en la patogénesis de las DEE. Las canalopatías y las disfunciones sinápticas son las más frecuentes. El deterioro de otras funciones celulares, como la reparación del ADN, la regulación transcripcional, mielinización del axón, el transporte de metabolitos y la función peroxisomal podrían estar afectadas. Se dice que la actividad epiléptica en sí misma puede tener un efecto proinflamatorio y que esto puede afectar la conectividad normal cerebral, afectando el

procesamiento de información. Comprender las causas genéticas de la epilepsia, es fundamental para el desarrollo de terapias dirigidas, que actúen sobre el mecanismo patogénico y en los procesos neurobiológicos, posibilitando el control de las convulsiones y afectando positivamente el neurodesarrollo y las comorbilidades asociadas (Trivisano, 2020).

- A modo de ejemplo, se describen las principales DEE y Síndromes epilépticos con etiologías específicas:
 - *Síndromes Epilépticos asociados a DEE que comienzan en Etapa Neonatal/ Infancia temprana*

DEE de inicio temprano (Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy - EIDEE). Incluye lo que previamente se conocía como síndrome de Otahara y la Epilepsia mioclónica temprana. Inicia en los primeros tres meses de vida con crisis frecuentes que pueden ocurrir en clusters, típicamente fármacos resistentes. Se asocian a un examen neurológico anormal (anormalidades de postura, tono o movimiento), desarrollo inicialmente normal que evoluciona a un retraso del desarrollo de moderado a profundo, con un EEG interictal de brote supresión, descargas multifocales o enlentecimiento difuso. Estudios de imagen, metabólicos y genéticos permiten un diagnóstico etiológico en más de 80% de los casos. Las crisis preponderantes son tónicas focales, generalizadas tónicas, mioclónicas, clónicas focales, espasmos epilépticos y pueden ocurrir crisis secuenciales. Pueden asociar trastornos del movimiento, lo que hace más desafiante el reconocimiento clínico de las crisis epilépticas. Asocian en la evolución comorbilidades importantes como déficit visual cortical, trastornos del movimiento y la postura, alteraciones ortopédicas, autonómicas, comportamentales, de la alimentación y se presentan con alta morbimortalidad. Tienen una incidencia estimada de 10/100.000 nacidos vivos. Como diagnóstico diferencial están las crisis provocadas (hipoxia isquemia, infección, alteraciones metabólicas reversibles, hemorragia intracraneana) que son mucho más frecuentes y deben ser descartadas siempre. Existen causas genéticas determinadas que pueden presentarse de esta forma como las mutaciones asociadas al gen SCN2A, SCN8A y es importante reconocerlas porque pueden responder altas dosis de bloqueadores de canales de sodio. También se ha descrito en mutaciones del gen STXBP1, CDKL5, KCNT1, UBA5. Si una causa estructural clara o genética no se encuentra, se sugiere buscar causas metabólicas, testeando ácidos orgánicos y aminoácidos en orina, aminoácidos plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo (LCR), lactato, ácido úrico, cobre/ceruloplasmina, amoníaco, perfil de acilcarnitina, isoelectroenfoque de transferrina, ácidos grasos de cadena muy larga, y glucosa, lactato, piruvato, aminoácidos, y neurotransmisores en LCR (Zuberi, 2022).

- *Epilepsia de la infancia con crisis focales migratrices* (Epilepsy of infancy with migrating focal seizures - EIMFS)

Es un síndrome epiléptico raro, con crisis focales que inician en el primer año de vida (media de 3 meses) asociada a encefalopatía severa. Las crisis focales pueden comenzar en ambos hemisferios y migran de una región cortical a la otra dentro de una crisis, que son habitualmente prolongadas con episodios de estados epilépticos. Se estima una prevalencia de 0.11/100000 niños, el sexo masculino y femenino son afectados de la misma manera. El examen neurológico es inicialmente normal, evolucionando a microcefalia, regresión del desarrollo y retraso severo subsecuente. Es de mal pronóstico, en general farmacorresistente, asociando alta morbimortalidad. Es característico que las crisis focales muestren un patrón migratorio en el EEG, el ritmo de fondo puede ser normal al inicio con enlentecimiento posterior y aparecen en todos los casos descargas multifocales. Las crisis mioclónicas son un criterio de exclusión. Se han asociado a mutaciones en el gen KCNT1 en la mitad de los casos, pero también con mutaciones en los genes SCN1A, SCN2A, SLC12A5, BRAT1 y TBC1D2 y pueden asociarse a trastornos metabólicos como desórdenes de la glicosilación (Zuberi, 2022).

- *Síndrome de espasmos epilépticos* (Infantile epileptic spasms syndrome - IESS)

Este síndrome incluye al clásico síndrome de West (espasmos epilépticos con hipsarritmia que puede asociar estancamiento o regresión en el desarrollo), así como condiciones con espasmos infantiles que no cumplen todos los criterios para el síndrome de West. Típicamente inician entre el mes y los 24 meses de vida (pico entre 3-12 meses), aunque pueden iniciar más tarde. Puede no haber antecedentes de causa subyacente o ser la evolución de niños con EIDEE u otras epilepsias focales de inicio temprano. Tiene una incidencia estimada de 30/100.000 nacidos vivos, representa el 10% de las epilepsias que empiezan antes de los 3 años, afecta a ambos sexos, con una incidencia más alta en varones. En el EEG puede verse el clásico patrón de hipsarritmia, actividad multifocal o focal. Como criterio de exclusión es la falta de correlato electro clínico, con EEG normal durante los espasmos (Zuberi, 2022).

Se puede utilizar para evaluación electroencefalográfica de estos pacientes la nueva versión del score BASED (Burden of Amplitude Sand Epileptiform Discharges) del 2021 (Mytinger, 2021). Este instrumento construye un score que tiene una buena correlación con la ausencia o presencia de espasmos, y resalta ciertas características del patrón interictal y se definen criterios de remisión. El score contiene rangos de 0 (normal) a 5 (evidencia definitiva de encefalopatía epiléptica). Esto permite al clínico evaluar de una

manera más objetiva la respuesta a tratamiento (Vidaurre, 2023). La etiología subyacente es variada, asociada a malformaciones del sistema nervioso central congénitas o adquiridas, condiciones genéticas o metabólicas. Puede evolucionar a otros síndromes epilépticos como el síndrome de Lennox gastaut o remitir, según la causa subyacente. La repercusión en el neurodesarrollo está asociada a la etiología y al inicio precoz del tratamiento. Como causas genéticas se ha descrito la trisomía 21, mutaciones en los genes ARX, CDKL5, STXBP1, IQSEC2, TSC1, TSC2, entre otras, así como a variantes de número de copias y otras alteraciones cromosómicas. Las causas metabólicas son raras, pero deben descartarse si no se encuentra una etiología clara y la neuroimagen es normal (Zuberi, 2022).

- *Síndrome de Dravet*

Previamente conocido como epilepsia miclónica severa de la infancia, se presenta en el primer año de vida (típicamente entre los 3-9 meses), en un niño sin antecedentes, con neurodesarrollo normal, con crisis epilépticas prolongadas, febriles y afebriles, focales clónicas (usualmente hemiclónicas) o generalizadas clónicas. Pueden agregar crisis mioclónicas y ausencias atípicas entre el año y los 4 años. En general son farmacorresistentes, asocian estados epilépticos y a partir del segundo año de vida se demuestra el deterioro en el neurodesarrollo y alteraciones comportamentales. Tienen una marcha particular en la infancia tardía y en la adolescencia/adulthood, y los estatus y las ausencias atípicas tienden a remitir. El diagnóstico es clínico-genético, con demostración de variantes patogénicas en el gen SCN1A en más de 80% de los casos, en general debido a mutaciones de novo, aunque puede manifestarse en una familia afectada de crisis febriles plus. Afecta a 6.54/100000 nacidos vivos. En general empeoran con agentes bloqueadores de los canales de sodio (Zuberi, 2022).

• *DEE con Etiologías específicas genéticas/estructurales*

Mutaciones por KCNQ2, CDKL5, PCDH19, Complejo Esclerosis Tuberosa, las, síndrome de Sturge-Weber, crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico (Zuberi, 2022).

- Se describen aquellas que, por su importancia, frecuencia y consideraciones terapéuticas, es conveniente destacar:

- *KCNQ2 - DEE*

Es un trastorno del neurodesarrollo, asociado a una mutación en un canal de potasio. Puede asociarse a formas relativamente benignas de epilepsia neonatal familiar, pero también se ha asociado a encefalopatía epiléptica severa de inicio neonatal, con crisis tónicas y patrón de brote supresión en el EEG presentándose como una DEE de inicio temprano. También puede presentarse más tarde como síndrome de espasmos infantiles. La DEE asociada a KCNQ2 tiene menos respuesta a los agentes bloqueadores de sodio como la oxcarbacepina, que en sus variantes fenotípicas más benignas (Berg, 2021).

- *Complejo Esclerosis Tuberosa*

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno multisistémico causado por una mutación en los genes TSC1 o TSC2 y una hiperactividad resultante de la vía de señalización mTOR. Puede afectar casi cualquier órgano o sistema y sus manifestaciones acarrear alta morbimortalidad. Tiene una incidencia de 1 en 5.800 nacidos vivos y se presenta con convulsiones hasta el 85% de los casos. La discapacidad intelectual y dificultades de aprendizaje están presente en aproximadamente la mitad de los casos y alrededor de dos tercios de ellos tienen problemas intelectuales severos o profundos (Specchio, 2021). La identificación de una variante patogénica en el gen TSC1 o TSC2 es suficiente para el diagnóstico o predicción de CET independientemente de los hallazgos clínicos. Esto es importante porque las manifestaciones surgen con el tiempo a diferentes edades (Northrup, 2021). Se plantean como criterios diagnósticos clínicos mayores: las Máculas hipomelanóticas (por lo menos 3; al menos 5 mm diámetro), Angiofibroma (por lo menos 3) o placa fibrosa cefálica, fibromas ungueales (por lo menos 2), hamartomas retinianos múltiples, placa de Shagreen, múltiples tuberosidades corticales y/o líneas de migración radial, nódulos subependimarios (por lo menos 2), astrocitoma subependimario de células gigantes, rabiomioma cardíaco, angiomiolipomas (por lo menos 2) y linfangiomatosis. Como criterios diagnósticos menores: lesiones cutáneas en forma de "confeti", fosas del esmalte dental (3), fibromas intraorales (2), parche acrómico retiniano, quistes renales múltiples, hamartomas no renales, lesiones óseas escleróticas. Se hace diagnóstico clínico definitivo de CET con 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores. Se

considera diagnóstico clínico de posible CET clínico con 1 criterio mayor o 2 criterios menores (Northrup, 2021).

Requiere de un manejo y seguimiento interdisciplinario para abordar todas las comorbilidades, así como es un desafío terapéutico el manejo de la Epilepsia en esta condición (Kotulska, 2021). Como mencionamos previamente, en el CET, la epilepsia puede presentarse en el contexto de una DEE o como una epilepsia focal o multifocal refractaria o no al tratamiento. Subrayando este concepto que la actividad epiléptica en sí misma puede ser deletérea para el neurodesarrollo, se llevó a cabo un ensayo clínico con vigabatrina, en pacientes con reciente diagnóstico de CET que presentaban alteraciones electroencefalograficas pero sin crisis y se lo comparó con el tratamiento estándar (una vez que habían existido crisis clínicas). Se encontró que existe una respuesta favorable, estadísticamente significativa para abogar por el tratamiento preventivo con vigabatrina, dado que fue seguro y modificó la historia natural de las convulsiones en el CET, reduciendo el riesgo y la gravedad de la epilepsia (Kotulska, 2021).

- *DEE con etiologías específicas metabólicas*

Las epilepsias metabólicas pueden manifestarse a cualquier edad, con inicio desde la etapa infantil a la adolescencia y la adultez. Los fenotipos electroclínicos pueden variar desde espasmos infantiles, DEE de inicio temprano, DEE no clasificadas con convulsiones de inicio focal/multifocal. Estas epilepsias también pueden ir acompañadas por hipotonía muscular, trastornos del movimiento, microcefalia, ataxia, síntomas conductuales, sordera y miocardiopatía. En muchos errores innatos del metabolismo (EIM), las anomalías se pueden identificar mediante el uso de laboratorio de rutina o investigaciones bioquímicas específicas y/o pruebas metabólicas. Más de 200 trastornos metabólicos pueden presentarse con epilepsia y DEE y un subconjunto importante de estas afecciones tienen tratamientos específicos (Jose, 2024). Pueden deberse a alteración en el metabolismo energético, metabolismo intermediario de nutrientes, por acumulación de sustancias, defecto en moléculas complejas, metabolismo de cofactores y minerales y señalizaciones intracelulares (Ferreira, 2019). Algunos ejemplos de DEE metabólicas son la DEE dependiente de piridoxina (gen ALDH7A1) y asociada a deficiencia piridoxamina 5 fosfato (PNPO), que se presentan como una DEE de inicio precoz y destacan en importancia ya que su reconocimiento precoz y tratamiento con piridoxina o piridosfal fosfato puede alterar el curso de la enfermedad y el Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1(GLUT1, por

variantes patogénicas en el gen SLC2A1) también por sus implicancias diagnósticas y terapéuticas (Zuberi, 2022).

- *Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1)*

Es una condición genética autosómica dominante o debida a haploinsuficiencia esporádica, debido a una mutación del gen SLC2A1. El fenotipo varía desde convulsiones graves resistentes a los medicamentos de aparición temprana, retraso y microcefalia adquirida (síndrome de De Vivo) hasta epilepsia con crisis de ausencia de aparición temprana o epilepsia con convulsiones mioclónico-atónicas. Los síntomas clínicos de sospecha de la deficiencia de GLUT1 incluyen también un aumento de las convulsiones durante el ayuno, deterioro cognitivo progresivo y discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio. El diagnóstico puede resultar del hallazgo de niveles bajos de glucosa en el LCR o de pruebas genéticas moleculares. Cuando se sospecha una deficiencia de GLUT1, se debe introducir una dieta cetogénica ya que este tratamiento no solo es efectivo para tratar la epilepsia sino también para aminorar el deterioro neurológico propio de la condición, dado que proporciona fuentes alternativas de energía al cerebro (cuerpos cetónicos) (Bartolini, 2021).

• **Encefalopatías epilépticas que comienzan en la infancia:**

- *Epilepsia con crisis mioclono atónicas - EMA* (previamente denominado síndrome de Doose)

Comienza en la etapa temprana típicamente entre los 2 y 6 años (rango de 6 meses a 8 años), 25% tiene historia de crisis febriles, tiene una incidencia aproximada de 1/10.000 niños y es responsable del 2% de las epilepsias en la infancia. El desarrollo previo es normal en dos tercios de los casos. Inicia de forma súbita con muchas crisis, de fenotipo diverso, mioclónicas, mioclono-atónicas, tonicoclónicas generalizadas, atónicas y/o ausencias. Es frecuente el estado epileptico no convulsivo. El EEG es generalizado con punta onda o polipunta onda con frecuencia de 2-6 hz. Asocian en la evolución estancamiento y regresión del desarrollo, problemas conductuales y ataxia y dos tercios pueden quedar libre de crisis. En los casos que la epilepsia continúe asociada a estados no convulsivos o EEG muy patológicos el neurodesarrollo se ve más afectado. Crisis focales o espasmos epilépticos son criterios de exclusión. En general es de causa poligénica, pero se ha asociado a variantes patogénicas en los genes SCN1A, SCN1B, SCN2A, STX1B, SLC6A1, CHD2, SYNGAP1, NEXMIF, KIAA2022.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con EMA tienen la causa es por un síndrome de deficiencia de GLUT1 (Specchio, 2022).

- *Síndrome de Lennox Gastaut (SLG)*

Resulta de una actividad de alta frecuencia sincronizada, bilateral, que se desarrolla en un período susceptible de la infancia. Se presenta con múltiples tipos de crisis (ausencias atípicas, atónicas, mioclónicas, focales con alteración de conciencia, generalizadas tonicoclónicas, espasmos epilépticos), es farmacorresistente, en general asocia déficit cognitivos y comportamentales y asocia punta onda difusa en el EEG y paroxismos de actividad rápida asociadas a crisis tónicas. Puede asociar estatus no convulsivos y discapacidad intelectual moderada a severa. Corresponde a 1-2% de todas las epilepsias, en general es la evolución de otros síndromes epilépticos (20% de síndrome de espasmos infantiles). Comienza entre los 18 meses y los 8 años con pico en los 3-5 años. La etiología es variada, con mutaciones genéticas puntuales, alteraciones cromosómicas o variante de número de copias, así como a condiciones neurometabólicas (Specchio, 2022).

- *Epilepsia con punta onda continúa durante el sueño (EPOCS)*

Se trata de un espectro de condiciones que se caracterizan por regresión cognitiva, del lenguaje, comportamental o motora asociada a marcada activación de punta onda lenta (1.5-2hz) durante el sueño no rem. Esta regresión se ve a las semanas de instalarse el patrón electroencefalográfico. Este patrón puede remitir en la adolescencia, pero con frecuencia permanece alterado. Es una condición rara que representa el 0.5% de todas las epilepsias, aparece entre los 2-12 años (pico 4-5 años), ambos sexos se afectan por igual y puede ser la evolución de síndromes epilépticos focales. En general los antecedentes previos son normales, pero las lesiones estructurales son un factor de riesgo para su desarrollo. La duración del patrón electroencefalográfico es predictor de la afectación cognitiva, no hay ningún tipo de crisis mandatoria, estas dependen de la etiología subyacente. Algunos casos tienen una base genética con patrón monogénico o herencia compleja. Antecedentes familiares de convulsiones se observa hasta en un 50% de los pacientes con EPOCS. La principal causa monogénica es la mutación en el gen GRIN2A (Specchio, 2022).

- *Epilepsia mioclónica progresiva (EMP)*

Es una condición heterogénea, rara, de etiología variada, que puede comenzar a una edad variable. Se reconoce la presencia de mioclonías, déficit cognitivo o motor progresivo, signos cerebelosos y sensitivos asociados a un enlentecimiento anormal en el EEG, que aparece en un individuo con desarrollo previo normal. Es común la fotosensibilidad a baja frecuencia en muchas de las etiologías. Puede haber historia familiar, con patrón de herencia recesiva y es más frecuente en poblaciones con mayor índice de consanguinidad. Las siguientes entidades representan la mayoría de EMP: Enfermedad de Unverricht-Lundborg (ULD), enfermedad de Lafora, lipofuscinosis ceroide neuronal (NCL), trastornos mitocondriales (epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas, trastornos relacionados con mutaciones en gen POLG, encefalomiopatía con acidosis láctica y episodios stroke like - MELAS) y sialidosis. Con menos frecuencia, se asocia a atrofia dentatorubro-palidoluisiana, enfermedad de Huntington juvenil, distrofia neuroaxonal juvenil, neurodegeneración asociado a mutaciones de la pantotenatoquinasa (PKAN), enfermedad de cuerpos de inclusión de neuroserpina, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, Alzheimer de aparición temprana, variantes patogénicas de GOSR2, epilepsia mioclónica en síndrome de Down, gangliosidosis GM2, deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4), Gaucher neuropático no infantil, enfermedad de Niemann-Pick tipo C y enfermedad celíaca. Se requieren pruebas genéticas y metabólicas para confirmar o descartar la mayoría de estas condiciones y en general son un reto diagnóstico y terapéutico (Riney, 2022).

La ILAE incluye también dentro de las encefalopatías epilépticas de inicio en la infancia y de edad variable a síndromes caracterizados por encefalopatía aguda, seguida de una alteración del desarrollo y encefalopatía epiléptica de causa adquirida o desconocida como es el Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía (HHE) y el síndrome de Rasmussen (Hirsh, 2022; Riney, 2022).

En el Centro de Referencia de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (CRENADECER) del Banco de Previsión Social (BPS) se asisten, actualmente, los pacientes con DEE y con Síndromes epilépticos de etiologías específicas genéticas y estructurales malformativas congénitas. La definición etiológica de las últimas se realiza por técnicas de neuroimagen. Sin embargo, la definición de las DEE y de las epilepsias de etiologías específicas requiere de un análisis preciso de las características clínicas

(tipo de crisis epilépticas, curso evolutivo con epilepsias de difícil control con respuesta a ciertos tratamientos específicos, trastornos del neurodesarrollo, alteraciones del tono muscular) y electroencefalográficas, apoyado en el análisis de los datos de los estudios neuroimagenológicos, genéticos, metabólicos, entre otros. Estos diagnósticos frecuentemente conllevan implicancias terapéuticas y pronósticas. Alcanzar un diagnóstico genético puede guiar un tratamiento de precisión para el manejo de la epilepsia en una proporción significativa de pacientes. (Elkhateeb N, et al., 2024). La medicina de precisión implica tomar las mejores decisiones sobre los medicamentos antiepilépticos convencionales para cada paciente en concreto, reutilizar agentes previamente utilizados para otras indicaciones, nuevos compuestos, terapias de reemplazo enzimático o terapias génicas (Myers KA, et al., 2022).

En estas DEE y en los Síndromes Epilépticos de etiologías específicas, al igual que en otras patologías poco frecuentes pero de alto impacto, es importante que los médicos que los atienden estén actualizados en relación a la evidencia científica más reciente respecto al diagnóstico y a las conductas terapéuticas, incluso en el contexto de terapias que pueden estar recientemente aprobadas, para poder brindar la mejor calidad de atención posible. Brindar la atención en un Centro de Referencia es clave para que los equipos adquieran experiencia en el tratamiento de estos pacientes complejos. Es importante, finalmente, elaborar bases de datos con indicadores que reflejen las principales variables del proceso asistencial que permitan la monitorización y evaluación del mismo.

Integración del Equipo Asistencial

Para los pacientes con DEE y Epilepsias específicas relacionadas con la etiología, se requiere un equipo interdisciplinario que actúe en el Centro de Referencia que esté integrado, entre otros, por:

- Licenciada/o y Auxiliar de Enfermería
- Pediatra
- Especialista en Neuropediatría
- Especialista en Genética
- Especialista en Psiquiatría Pediátrica
- Licenciada/o en Psicología
- Especialista en Rehabilitación y Terapia Física con experiencia en pediatría
- Licenciada/o en Fisioterapia
- Licenciada/o en Terapia Ocupacional

- Especialista en Ortopedia y Traumatología Pediátrica
- Especialista en Oftalmología con experiencia en pediatría
- Especialista en Otorrinolaringología (con experiencia en pediatría)
- Licenciada/o en Fonoaudiología
- Especialista en Gastroenterología Pediátrica (para el abordaje de los trastornos de la deglución y el tránsito digestivo)
- Especialista en Neumología Pediátrica (para el abordaje de los trastornos respiratorios asociados)
- Licenciada/o en Trabajo Social

Este equipo actuará en forma coordinada, con comunicaciones de referencia y contra-referencia, con el pediatra de cabecera del paciente, y con los equipos de rehabilitación y estimulación del desarrollo que estén actuando semanalmente y con cercanía geográfica con el paciente.

Criterios de Inclusión

Se incluirán todos los pacientes con características clínicas y electroencefalográficas compatibles con Encefalopatías Epilépticas y de Desarrollo, y Síndromes Epilépticos específicos de una etiología estructural congénita y genética (independiente de la confirmación genética). Se excluirán los casos con etiologías confirmadas relacionadas a causas infecciosas, inmunomediadas, lesiones estructurales adquiridas como, por ejemplo, traumáticas, vasculares, hipóxico isquémicas, secuelas de alteraciones metabólicas agudas, tumorales, etcétera.

Con el avance de las investigaciones biométricas, el número de Síndromes epilépticos de etiologías específicas va a continuar incrementándose, y los nuevos tipos serán incorporados en esta categoría (Zuberi SM et al, 2022).

Actividades Relacionadas con el Diagnóstico

Se realizarán las consultas clínicas, evaluaciones, y estudios complementarios que permitan recabar los siguientes datos:

- Información demográfica.
- Antecedentes familiares, pre y perinatales.
- Desarrollo neuropsicológico, incluyendo el perfil evolutivo que permita concluir si se corresponde a un enlentecimiento, retraso, detención o regresión de los logros del desarrollo. La evaluación clínica se complementará con evaluaciones sistematizadas y estandarizadas del neurodesarrollo utilizando pruebas de evaluación apropiadas para la edad y condición del paciente, así como escalas que evalúen funciones adaptativas, perfiles de comportamiento, y calidad de vida.
- Epilepsia: edad de inicio, tipos de crisis (de acuerdo con la clasificación propuesta por la ILAE en 2017), evolución de las crisis durante el seguimiento, presencia de status epilepticus, fármacos antiepilépticos utilizados, respuestas positivas, fallas terapéuticas o efectos secundarios relacionados a la administración de los mismos.

La respuesta a los fármacos antiepilépticos se clasifica en:

- completa, si se logra la remisión completa de las crisis
 - muy positiva: si se logra una reducción de la frecuencia de crisis > 75%
 - positiva, si se logra una reducción de la frecuencia de crisis entre 50 – 75%
 - parcial, cuando la reducción de la frecuencia de crisis alcanza entre el 25 – 50% de las crisis
 - falta de respuesta, si la reducción es menor al 25%. (Magrangelo M, et al., 2024)
- Identificación de trastornos del neurodesarrollo y comorbilidades psiquiátricas, de acuerdo a los criterios del DSM-5.
 - Evaluación clínica neurológica y general.
 - Estudios neuro imagenológicos: resonancia magnética con protocolos de epilepsia, resonancia con espectroscopia, tomografías computadas y ecografías transfontanelares.
 - Estudios electroencefalográficos: video-electroencefalogramas de duración estándar y prolongada, en vigilia, sueño, con estimulación luminosa intermitente e hiperventilación pulmonar (cuando corresponda).
 - Identificar información relacionadas con el patrón madurativo y de organización de los grafo elementos de la actividad de fondo o de base (es decir, si es consistente con lo esperado en relación a su edad).

- Identificar si presenta actividad epiléptica, su tipo, distribución topográfica (por ejemplo: focal, multifocal, focal con progresión a bilateral, generalizada o difusa), frecuencia y patrones patológicos descritos al inicio y en la evolución (por ejemplo, patrón brotes-supresión, hipsarritmia, etcétera).
- Otros estudios neurofisiológicos: potenciales evocados auditivos y visuales.
- Identificación de posibles alteraciones del sueño y de los patrones respiratorios, mediante polisomnografía con monitoreo video-EEG, de flujo y movimientos respiratorios, oximetría, electrocardiograma (Ali Kahn M, et al., 2023) (Sivathamboo S, et al., 2023) (Proost R, et al., 2022).
- Estudios genéticos:
 - cariotipo (detección de cromosoma 14 en anillo, cromosoma 20 en anillo),
 - secuenciación específica de un gen o paneles de genes o secuenciación de exoma completo (más de 800 genes han sido identificados hasta la fecha como causantes de EE y DEE, y muchos otros están siendo investigados como posibles candidatos, siendo importante consignar que, en la actualidad, se reporta que el rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma para DEE alcanza al 50%) (van der Veen S, et al., 2023)(Grether A, et al., 2023) (Baris S, et al., 2023),
 - estudios para detectar variantes en el número de copias, deleciones/duplicaciones (MLPA, hibridación genómica comparativa por micro-array), estudios de expansión de tripletes, entre otros. (Zuberi SM et al, 2022) (Turkdogan D, et al., 2023),
 - el médico genetista determinara la necesidad de realizar estudios de segregación familiar,
 - en el futuro cercano, probablemente se accederá a secuenciación del genoma completo, perfil de ARN mensajero (transcriptoma), estudios funcionales en proteínas para la clasificación de patogenicidad y otros estudios complejos. La secuenciación del genoma completo tiene un mayor potencial para el análisis de variantes del número de copias pequeñas y variantes del número de copias neutrales, que no pueden ser detectadas mediante la secuenciación del exoma, así como variantes en regiones no codificantes, especialmente a medida que el conocimiento de la función de las regiones no-codificantes vaya incrementándose, incluyendo las variantes intrónicas profundas que pueden causar patologías por afectar el splicing del ARNm de genes clínicamente relevantes. (Grether A, et al., 2023) (Nyaga DM, et al., 2023).

- Registrar fecha de los estudios, edad del paciente cuando fueron realizados, tiempo entre el inicio de los síntomas y el resultado.
 - Registrar hallazgos identificados y la interpretación realizada en ese momento.
 - Registrar revisiones posteriores de los estudios genéticos en base a nueva información que pueda haber surgido.
- Estudios metabólicos (si son necesarios, para confirmar potenciales variantes genéticas o por falta de definición a partir de los estudios genéticos): ácidos orgánicos en orina, aminoácidos plasmáticos, aminoácidos urinarios (incluyendo s-sulfocisteína), semialdehído alfa aminoadípico en orina, lactato plasmático, amoniemia, ácido úrico, dosificación de carnitinas total y libre y perfil de acilcarnitinas, cupremia, cupruria, ceruloplasmina, determinación en LCR de perfil citoquímico, lactato, aminoácidos, y neurotransmisores (Zuberi SM et al, 2022) (Jose M, et al., 2024).

Es importante destacar que, aunque de las DEE y los Síndromes Epilépticos específicos de etiología la orientación etiológica apunta a una causa genética, no siempre se alcanza la identificación de la variante patogénica o probablemente patogénica responsable. Esta situación es bien reconocida en otras patologías bien definidas, como es el caso del Complejo de Esclerosis Tuberosa, cuyo diagnóstico se basa en criterios clínicos y paraclínicos, y que se puede confirmar genéticamente por estudios moleculares de los genes TSC1 y TSC 2 en el 90% de los casos, existiendo un 10% en los cuales no se identifica una variante patogénica (Northrup H, et al., 2021).

Otra situación a considerar es cuando los estudios identifican solamente variantes de significado incierto (VUS, por su sigla en inglés). Se consideran VUS cuando la evidencia no es lo suficientemente fuerte para clasificar a estas variantes como patogénicas/ probablemente patogénicas o benignas/ probablemente benignas. Estas situaciones representan desafíos diagnósticos y requieren evaluaciones adicionales, incluyendo revisiones clínicas, estudios de segregación familiar, estudios de ARNm, estudios funcionales en proteínas para la clasificación de patogenicidad (Elkhateeb N, et al., 2024).

El significativo número de VUS identificadas en DEE pone de relieve la necesidad creciente de reportar los casos similares de múltiples centros, para que esas variantes puedan ser potencialmente reclasificadas como patogénicas, apoyados en los estudios adicionales antes mencionados (Jose M, et al., 2024).

Actividades Relacionadas con el Tratamiento

En las DEE, con epilepsia fármaco-resistentes, el balance entre el mejor control de crisis posible y los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos es un aspecto que requiere especial atención.

Asimismo, establecer el diagnóstico genético puede tener implicancias en el manejo de la epilepsia en pacientes con variantes en los genes SCN1A, SCN2A, SCN1B, SCN8A, KCNQ2, KCNT1, CACNA1E, CDKL5, SLC25A12, GRIN2B, y FGF12, entre otros.

En relación a los criterios para el uso de los fármacos antiepilépticos, se ha propuesto:

- En el Síndrome de Dravet y otras DEE, es apropiado aceptar crisis epilépticas convulsivas breves e infrecuentes con el principal objetivo enfocado en evitar las crisis convulsivas prolongadas y los status epilepticus. Las crisis convulsivas tienen un mayor impacto sobre la calidad de vida y la muerte súbita inesperada del paciente con epilepsia (SUDEP) y, por lo tanto, deben ser priorizadas sobre las crisis no convulsivas (Wirrel EC, et al., 2022).
- Entre los otros principales objetivos del control de las crisis debe incluirse el limitar los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos, maximizar la calidad de vida para el paciente y su familia (Wirrel EC, et al., 2022).

Se han aprobado tratamientos con eficacia para síndromes epilépticos específicos por etiología:

- Síndrome de Dravet: cannabidiol, stiripentol, fenfluramina (Wirrel EC, 2022) (Gil-Nagel A, et al., 2024) (Sills GJ, 2023) (Vázquez A, et al., 2022).
- DEE- relacionadas con mutaciones de pérdida de función (loss-of- function) en los genes GRIN (GRIN1A, GRIN2A, GRIN2B): indicación de L-serina (Juliá-Palacios N, et al., 2024).
- CBD en DEE en general (Caraballo R, et al., 2022).
- Everolimus para Complejo de Esclerosis Tuberosa (Northrup H, et al., 2021).
- Dieta cetogénica (DC): en algunas DEE en especial pero como grupo en general, cuando no se logra un razonable control de crisis (Kossof EH, et al., 2018) (Song T, et al., 2024).
 - o Los síndromes epilépticos y condiciones para los cuales el tratamiento con dietas o terapias cetogénicas se ha reportado que consistentemente tiene más beneficio (> 70% de reducción de la frecuencia de crisis) que el promedio de 50% de respuesta para DC son (Kossof EH, et al., 2018):

- Síndrome de Angelman
- Enfermedades mitocondriales del Complejo 1
- Síndrome de Dravet
- Epilepsia con crisis mioclono-atónicas (Síndrome de Doose)
- Síndrome de deficiencia del transportador de Glucosa tipo 1 (GLUT1)
- Síndrome epiléptico con crisis relacionadas con la fiebre o la infección (FIRES)
- Síndrome de espasmos epilépticos infantiles
- DEE del lactante temprana
- Deficiencia de Piruvato deshidrogenasa
- Complejo de Esclerosis Tuberosa
- Status epilepticus super-refractario.
- Existen varias condiciones en las cuales la dieta cetogénica ha sido reportada como moderadamente beneficiosa (probablemente, similar a las epilepsias fármaco-resistentes en general o en reportes de casos limitados a un único centro (Kossof EH, et al., 2018).
 - Deficiencia de adenilosuccinado liasa
 - Encefalopatía CDKL5
 - Epilepsia ausencia de la niñez
 - Malformaciones corticales
 - Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias
 - Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño lento.
 - Glucogenosis tipo V
 - Epilepsia mioclónica juvenil
 - Enfermedad de los cuerpos de Lafora
 - Síndrome de Landau-Kleffner
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Deficiencia de fosfofructoquinasa
 - Síndrome de Rett
 - Panencefalitis esclerosante subaguda
- Estimulador del nervio vago (VNS): El VNS es una opción de tratamiento para los pacientes que no han respondido suficientemente a los fármacos epilépticos, ya sea por eficacia insuficiente o por efectos secundarios serios. Los estudios apoyan que el VNS es bien tolerado y que reduce todos los tipos de crisis, especialmente las crisis que provocan caídas. Muchos pacientes experimentan otros efectos positivos como crisis más breves o

más suaves, así como mejoría en el nivel de alerta (Geng G, et al., 2023) (Kostov KH, et al., 2024)(McLaren JR, et al., 2024).

Actividades Relacionadas con la Prevención

En los últimos años, las DEE han sido diagnosticadas a menores edades, debido al mayor índice de sospecha por los neurólogos pediatras y a la mayor accesibilidad de los estudios genéticos, que son parte de los estudios clínicos de rutina en varias regiones del mundo. El diagnóstico rápido es crítico para evitar indicar tratamientos que estén contraindicados que pueden exacerbar las crisis epilépticas e impactar negativamente en el desarrollo y, aún más importante, para poder acceder a terapias modificadoras de las enfermedades, si éstas han mostrado eficacia y seguridad en los ensayos clínicos (Wirrel EC, et al., 2022).

Se destaca la importancia de alcanzar el diagnóstico genético en pacientes con DEE, el cual es esencial para poder ofrecer un asesoramiento genético a las familias, especialmente cuando son condiciones autosómicas recesivas, y para poder realizar una medicina de precisión guiando el tratamiento con la mejor evidencia disponible (Elkhateeb N, et al., 2024).

Bibliografía

- 1- Agarwala P, Narang B, Geetha TS, Kurwale N, Samson PL, Golani T, Mahadevia U, Vedam R, Murugan S, Chatterjee S, Goyal P, Jain V. Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy: the aetiologies, phenotypic differences and outcomes - a prospective observational study. *Brain Commun.* 2023;5(5):fcad243.doi: 10.1093/braincomms/fcad243. PMID: 38074073;
- 2- Balaji A, Mohanlal S, Pachat D, Babu SS, Kumar ES, Mamukoya N, Das S. Genome-Based Therapeutics: Era of Precision Medicine in Genetic Epilepsies and Epileptic Encephalopathies. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023;26(5):723-727.doi: 10.4103/aian.aian_314_23.
- 3- Bariş S, Kırık S, Balasar Ö. Importance of targeted next-generation sequencing in pediatric patients with developmental epileptic encephalopathy. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;69(10):e20230547. doi: 10.1590/1806-9282.20230547.
- 4- Bartolini E. Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurol Int.* 2021;13(4):555-568. doi: 10.3390/neurolint13040055.
- 5- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- 6- Berg AT, Mahida S, Poduri A. KCNQ2-DEE: developmental or epileptic encephalopathy? *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(3):666-676. doi: 10.1002/acn3.51316.
- 7- Berg AT, Kaat AJ, Zelko F, Wilkening G. Rare diseases - rare outcomes: Assessing communication abilities for the developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Behav.* 2022;128:108586. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108586.
- 8- Berg AT, Ludwig NN, Wojnaroski M, Chapman CAT, Hommer R, Conecker G, Hecker JZ, Downs J. FDA Patient-Focused Drug Development Guidances: Considerations for Trial Readiness in Rare Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology.* 2024;102(1):e207958. doi: 10.1212/WNL.0000000000207958.
- 9- Bertocchi I, Cambiaghi M, Hasan MT. Advances toward precision therapeutics for developmental and epileptic encephalopathies. *Front Neurosci.* 2023;17:1140679. doi: 10.3389/fnins.2023.1140679.
- 10- Brstilo L, Reyes Valenzuela G, Caraballo R, Pérez Montilla C, García Bournissen F, Cáceres Guido P, Schaiquevich P. Real-World Evidence of Factors Affecting Cannabidiol Exposure in Children with Drug-Resistant Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Pharmaceutics.* 2023;15(8):2120. doi: 10.3390/pharmaceutics15082120.
- 11- Çapan ÖY, Yapıcı Z, Özbil M, Çağlayan HS. Exome data of developmental and epileptic encephalopathy patients reveals de novo and inherited pathologic variants in epilepsy-associated genes. *Seizure.* 2023:S1059-1311(23)00162-0.doi: 10.1016/j.seizure.2023.06.009.
- 12- Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, Huaman M, Gutierrez R. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure.* 2022;95:56-63. doi: 10.1016/j.seizure.2022.01.001.
- 13- Carvill GL, Jansen S, Lacroix A, Zemel M, Mehaffey M, De Vries P, Brunner HG, Scheffer IE, De Vries BBA, Vissers LELM, Mefford HC. Genetic convergence of

- developmental and epileptic encephalopathies and intellectual disability. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(12):1441-1447. doi: 10.1111/dmcn.14989.
- 14- Cavirani B, Spagnoli C, Caraffi SG, Cavalli A, Cesaroni CA, Cutillo G, De Giorgis V, Frattini D, Marchetti GB, Masnada S, Peron A, Rizzi S, Varesio C, Spaccini L, Vignoli A, Canevini MP, Veggiotti P, Garavelli L, Fusco C. Genetic Epilepsies and Developmental Epileptic Encephalopathies with Early Onset: A Multicenter Study. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1248. doi: 10.3390/ijms25021248.
 - 15- Chang YT, Hong SY, Lin WD, Lin CH, Lin SS, Tsai FJ, Chou IC. Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. *Children (Basel).* 2023;10(3):556. doi: 10.3390/children10030556.
 - 16- Chapman KE, Haubenberger D, Jen E, Tishchenko A, Nguyen T, McMicken C. Unmet needs in epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep: A systematic review. *Epilepsy Res.* 2024;199:107278. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107278.
 - 17- Donnan AM, Schneider AL, Russ-Hall S, Churilov L, Scheffer IE. Rates of Status Epilepticus and Sudden Unexplained Death in Epilepsy in People With Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology.* 2023;100(16):e1712-e1722. doi: 10.1212/WNL.0000000000207080.
 - 18- Elkhateeb N, Issa MY, Elbendary HM, Elnaggar W, Ramadan A, Rafat K, Kamel M, Abdel-Ghafar SF, Amer F, Hassaan HM, Trunzo R, Pereira C, Abdel-Hamid MS, D'Arco F, Bauer P, Bertoli-Avella AM, Girgis M, Gleeson JG, Zaki MS, Selim L. The clinical and genetic landscape of developmental and epileptic encephalopathies in Egyptian children. *Clin Genet.* 2024 Jan 14. doi: 10.1111/cge.14481. Epub ahead of print. PMID: 38221827.
 - 19- Essajee F, Urban M, Smit L, Wilmshurst JM, Solomons R, van Toorn R, Moosa S. Utility of genetic testing in children with developmental and epileptic encephalopathy (DEE) at a tertiary hospital in South Africa: A prospective study. *Seizure.* 2022;101:197-204. doi: 10.1016/j.seizure.2022.09.001.
 - 20- Esterhuizen AI, Tiffin N, Riordan G, Wessels M, Burman RJ, Aziz MC, Calhoun JD, Gunti J, Amiri EE, Ramamurthy A, Bamshad MJ; University of Washington Centre for Mendelian Genomics (UW-CMG); Mefford HC, Ramesar R, Wilmshurst JM, Carvill GL. Precision medicine for developmental and epileptic encephalopathies in Africa-strategies for a resource-limited setting. *Genet Med.* 2023;25(2):100333. doi: 10.1016/j.gim.2022.11.002. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36480001.
 - 21- Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med.* 2019;21(1):102-106. doi: 10.1038/s41436-018-0022-8.
 - 22- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
 - 23- Freibauer AE, RamachandranNair R, Jain P, Jones KC, Whitney R. The genetic landscape of developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep. *Seizure.* 2023;110:119-125. doi:10.1016/j.seizure.2023.06.017.
 - 24- Gallop K, Lloyd AJ, Olt J, Marshall J. Impact of developmental and epileptic encephalopathies on caregivers: A literature review. *Epilepsy Behav.* 2021;124:108324. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108324.

- 25- Geng G, Hu W, Meng Y, Zhang H, Zhang H, Chen C, Zhang Y, Gao Z, Liu Y, Shi J. Vagus nerve stimulation for treating developmental and epileptic encephalopathy in young children. *Front Neurol.* 2023;14:1191831. doi: 10.3389/fneur.2023.1191831.
- 26- Gil-Nagel A, Aledo-Serrano A, Beltrán-Corbellini Á, Martínez-Vicente L, Jimenez-Huete A, Toledano-Delgado R, Gacía-Morales I, Valls-Carbó A. Efficacy and tolerability of add-on stiripentol in real-world clinical practice: An observational study in Dravet syndrome and non-Dravet developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open.* 2024;9(1):164-175. doi: 10.1002/epi4.12847.
- 27- Grether A, Ivanovski I, Russo M, Begemann A, Steindl K, Abela L, Papik M, Zweier M, Oneda B, Joset P, Rauch A. The current benefit of genome sequencing compared to exome sequencing in patients with developmental or epileptic encephalopathies. *Mol Genet Genomic Med.* 2023;11(5):e2148. doi: 10.1002/mgg3.2148. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36785910; PMCID: PMC10178799.
- 28- Guerrero Ruiz GDP. Encefalopatías epilépticas de inicio en recién nacidos y lactantes. *Medicina (B Aires).* 2022;82 Suppl 3:13-18. Spanish. PMID: 36054851.
- 29- Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev.* 2023;103(1):433-513. doi: 10.1152/physrev.00063.2021.
- 30- Gunasekaran PK, Laxmi V, Bilamge A, Saini L. Use of Ketogenic Diet in Two Indian Children with a Rare Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Indian J Pediatr.* 2023;90(4):414. doi: 10.1007/s12098-023-04492-1.
- 31- Gürsoy S, Erçal D. Diagnostic Approach to Genetic Causes of Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *J Child Neurol.* 2016;31(4):523-32. doi: 10.1177/0883073815599262.
- 32- Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: Use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia.* 2016;57(3):343-7. doi: 10.1111/epi.13306.
- 33- Harms FL, Weiss D, Lisfeld J, Alawi M, Kutsche K. A deep intronic variant in DNMT1 in a patient with developmental and epileptic encephalopathy creates a splice acceptor site and affects only transcript variants including exon 10a. *Neurogenetics.* 2023 Jul;24(3):171-180. doi: 10.1007/s10048-023-00716-w. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37039969.
- 34- Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, Abdulla F, Zuberi SM, Trinkka E, Specchio N, Somerville E, Samia P, Riney K, Nabbout R, Jain S, Wilmschurst JM, Auvin S, Wiebe S, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Wirrell EC. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1475-1499.
- 35- Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: Use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia.* 2016;57(3):343-7. doi: 10.1111/epi.13306.
- 36- Hussain SA. Epileptic Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018;24(1, Child Neurology):171-185. doi: 10.1212/CON.0000000000000558. PMID: 29432242.
- 37- Jin L, Chen YJ, Chen YJ. Advances in genetic etiology, diagnosis and treatment of developmental and epileptic encephalopathy. *Yi Chuan.* 2023;45(7):553-567. doi: 10.16288/j.ycz.23-105.
- 38- Jose M, Fasaludeen A, Pavuluri H, Rudrabhatla PK, Chandrasekharan SV, Jose J, Banerjee M, Sundaram S, Radhakrishnan A, Menon RN. Metabolic causes of pediatric developmental & epileptic encephalopathies (DEE)- genetic variant analysis

- in a south Indian cohort. *Seizure*. 2024;115:20-27. doi: 10.1016/j.seizure.2023.12.017.
- 39- Juanes M, Loos M, Reyes G, Veneruzzo G, García FM, Aschettino G, Calligaris S, Martín ME, Foncuberta ME, Alonso CN, Caraballo RH. Clinical and genetic study of developmental and epileptic encephalopathy in Argentinean pediatric patients. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(6):856-865.
- 40- Juliá-Palacios N, Olivella M, Sigatullina Bondarenko M, Ibáñez-Micó S, Muñoz-Cabello B, Alonso-Luengo O, Soto-Insuga V, García-Navas D, Cuesta-Herraiz L, Andreo-Lillo P, Aguilera-Albesa S, Hedrera-Fernández A, González Alguacil E, Sánchez-Carpintero R, Martín Del Valle F, Jiménez González E, Cean Cabrera L, Medina-Rivera I, Perez-Ordoñez M, Colomé R, Lopez L, Engracia Cazorla M, Fornaguera M, Ormazabal A, Alonso-Colmenero I, Illescas KS, Balsells-Mejía S, Mari-Vico R, Duffo Viñas M, Cappuccio G, Terrone G, Romano R, Manti F, Mastrangelo M, Alfonsi C, de Siqueira Barros B, Nizon M, Gjerulfsen CE, L Muro V, Karall D, Zeiner F, Masnada S, Peterlongo I, Oyarzábal A, Santos-Gómez A, Altafaj X, García-Cazorla Á. L-serine treatment in patients with GRIN-related encephalopathy: A phase 2A, non-randomized study. *Brain*. 2024 Feb 21:awae041.doi: 10.1093/brain/awae041. Epub ahead of print. PMID: 38380699.
- 41- Kacker S, Phitsanuwoong C, Oetomo A, Nordli DR Jr. Late infantile epileptic encephalopathy: A distinct developmental and epileptic encephalopathy syndrome. *Epileptic Disord*. 2024;26(1):98-108
- 42- Kalsner J, Cross JH. The epileptic encephalopathy jungle - from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(2):216-222. doi: 10.1097/WCO.0000000000000535.
- 43- Karkare S, Kothare SV. The difficulties in treating children with rare epileptic encephalopathies. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):124-125. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00448-9. Epub 2023 Dec 8. PMID: 38081202.
- 44- Kaufmann WE. CDKL5 deficiency disorder: At the intersection between Rett syndrome and developmental epileptic encephalopathies. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66(4):410-411. doi: 10.1111/dmcn.15797. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37881024.
- 45- Kaya Özçora GD, Söbü E, Gümüş U. Genetic and clinical variations of developmental epileptic encephalopathies. *Neurol Res*. 2023;45(3):226-233.doi: 10.1080/01616412.2023.2170917. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36731496.
- 46- Khan MA, Dev S, Kumari M, Mahak F, Umair A, Rasool M, Kumari A, Payal F, Panta U, Deepa F, Varrassi G, Khatri M, Kumar S. Respiratory Dysfunction in Epileptic Encephalopathies: Insights and Challenges. *Cureus*. 2023;15(9):e46216. doi: 10.7759/cureus.46216. PMID: 37905295; PMCID: PMC10613478.
- 47- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR Jr, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJTM, Veggiotti P, Wheless JW, Wirrell EC; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192.
- 48- Kostov KH, Kostov H, Larsson PG, Henning O, Aaberg KM, Egge A, Peltola J, Lossius MI. Norwegian population-based study of effectiveness of vagus nerve stimulation in patients with developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*. 2024 Feb 6. doi: 10.1002/epi4.12908. Epub ahead of print. PMID: 38318727.

- 49- Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Sijko K, Głowacka-Walas J, Borkowska J, Sadowski K, Domańska-Pakieła D, Moavero R, Hertzberg C, Hulshof H, Scholl T, Benova B, Aronica E, de Ridder J, Lagae L, Jóźwiak S; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol.* 2021;89(2):304-314. doi: 10.1002/ana.25956.
- 50- LaFlamme CW, Rastin C, Sengupta S, Pennington HE, Russ-Hall SJ, Schneider AL, Bonkowski ES, Almanza Fuerte EP, Galey M, Goffena J, Gibson SB, Allan TJ, Nyaga DM, Loeffering N, Hebbar M, Walker EV, Darnell D, Olsen SR, Kolekar P, Djekidel N, Rosikiewicz W, McConkey H, Kerkhof J, Levy MA, Relator R, Lev D, Lerman-Sagie T, Park KL, Alders M, Cappuccio G, Chatron N, Demain L, Genevieve D, Lesca G, Roscioli T, Sanlaville D, Tedder ML, Hubshman MW, Ketkar S, Dai H, Worley KC, Rosenfeld JA, Chao HT; Undiagnosed Diseases Network; Neale G, Carvill GL; University of Washington Center for Rare Disease Research; Wang Z, Berkovic SF, Sadleir LG, Miller DE, Scheffer IE, Sadikovic B, Mefford HC. Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Analysis in Genetically Unsolved Developmental and Epileptic Encephalopathies and Refinement of a CHD2 Episignature. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Oct 12:2023.10.11.23296741. doi: 10.1101/2023.10.11.23296741.
- 51- Lee S, Kim BR, Kim YO. Rates of rare copy number variants in different circumstances among patients with genetic developmental and epileptic encephalopathy. *Sci Prog.* 2022;105(4):368504221131233. doi:10.1177/00368504221131233.
- 52- Liu X, Shen Q, Zheng G, Guo H, Lu X, Wang X, Yang X, Cao Z, Chen J. Gene and Phenotype Expansion of Unexplained Early Infantile Epileptic Encephalopathy. *Front Neurol.* 2021;12:633637. doi: 10.3389/fneur.2021.633637.
- 53- Mastrangelo M, Manti F, Ricciardi G, Bove R, Greco C, Tolve M, Pisani F. The burden of epilepsy on long-term outcome of genetic developmental and epileptic encephalopathies: A single tertiary center longitudinal retrospective cohort study. *Epilepsy Behav.* 2024;152:109670. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109670.
- 54- McLaren JR, Kahle KT, Richardson RM, Chu CJ. Epilepsy Surgery for Cognitive Improvement in Epileptic Encephalopathy. *Neurosurg Clin N Am.* 2024;35(1):49-59. doi: 10.1016/j.nec.2023.08.002.
- 55- Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD, Moreno-De-Luca D, Evans DW, Ledbetter DH. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):406-14. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70011-5.
- 56- Myers KA, Scheffer IE. Precision Medicine Approaches for Infantile-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2022;62:641-662. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052120-084449.
- 57- Mytinger JR, Vidaurre J, Moore-Clingenpeel M, Stanek JR, Albert DVF. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res.* 2021;173:106631. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106631.
- 58- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011

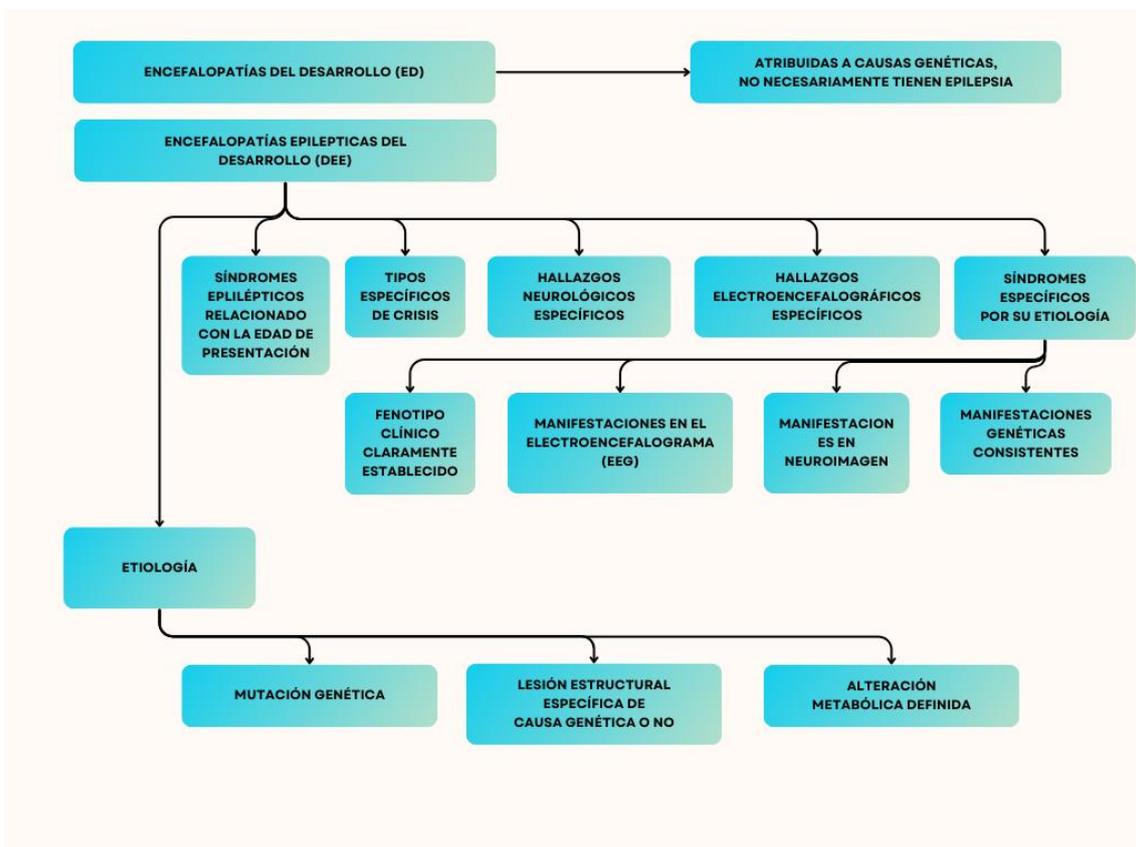
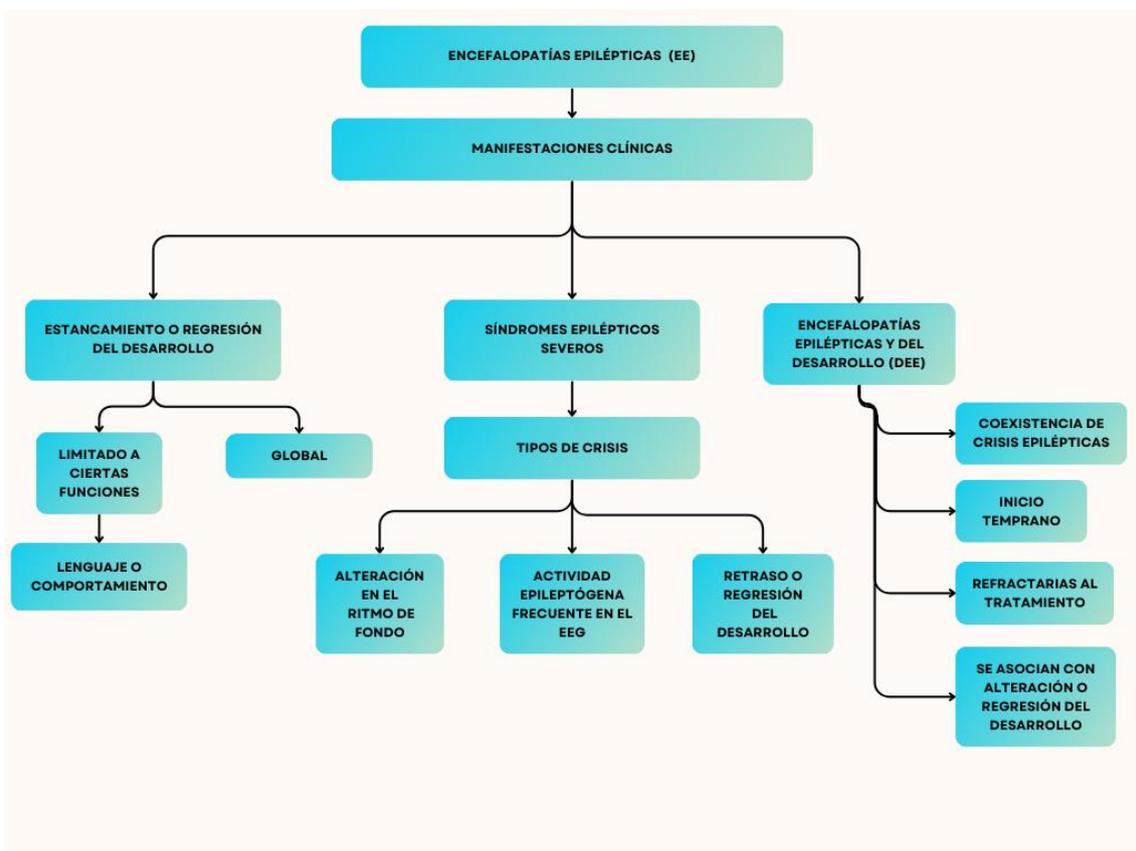
- 59- Nyaga DM, Hildebrand MS, de Valles-Ibáñez G, Keenan NF, Ye Z, LaFlamme CW, Mefford HC, Bennett MF, Bahlo M, Sadleir LG. Leveraging multiple approaches for the detection of pathogenic deep intronic variants in developmental and epileptic encephalopathies: A case report. *Epilepsia Open*. 2023 Dec 21. doi: 10.1002/epi4.12887. Epub ahead of print. PMID: 38129960.
- 60- Palacios-Ceña D, Güeita-Rodríguez J, Gil-Nagel A, Jimenez-Antona C, García-Bravo C, Velarde-García JF, Cuenca-Zaldivar JN, Aledo-Serrano Á. Health care concerns in parents of children with different genetic developmental and epileptic encephalopathies: A qualitative study. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66(2):195-205. doi: 10.1111/dmnc.15712.
- 61- Palmer EE, Howell K, Scheffer IE. Natural History Studies and Clinical Trial Readiness for Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1432-1444. doi: 10.1007/s13311-021-01133-3.
- 62- Perinelli MG, Riva A, Amadori E, Follo R, Striano P. Learnings in developmental and epileptic encephalopathies: what do we know? *Expert Rev Neurother*. 2023;23(1):45-57. doi: 10.1080/14737175.2023.2176221.
- 63- Pestana Knight EM. Recognition of Movement Disorders in Genetic, Developmental, and Epileptic Encephalopathies: More Than Seizures and Neurocognitive Problems. *Neurology*. 2023;101(19):815-816. doi: 10.1212/WNL.0000000000207973.
- 64- Poke G, Stanley J, Scheffer IE, Sadleir LG. Epidemiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy and of Intellectual Disability and Epilepsy in Children. *Neurology*. 2023;100(13):e1363-e1375. doi: 10.1212/WNL.0000000000206758.
- 65- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, de Vries LS, Puthenveetil Vinayan K, Triki CC, Wilmshurst JM, Yamamoto H, Zuberi SM. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-628. doi: 10.1111/epi.16815.
- 66- Proost R, Lagae L, Van Paesschen W, Jansen K. Sleep in children with refractory epilepsy and epileptic encephalopathies: A systematic review of literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;38:53-61. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.03.010.
- 67- Rheims S. Autonomic dysfunction in developmental and epileptic encephalopathies: a daily-life issue. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(12):1367. doi: 10.1111/dmnc.15014.
- 68- Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, Zuberi SM, Alsaadi T, Jain S, French J, Specchio N, Trinkka E, Wiebe S, Auvin S, Cabral-Lim L, Naidoo A, Perucca E, Moshé SL, Wirrell EC, Tinuper P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-1474. doi: 10.1111/epi.17240.
- 69- Riza AL, Streață I, Roza E, Budișteanu M, Iliescu C, Burloiu C, Dobrescu MA, Dorobanțu S, Dragoș A, Grigorescu A, Tătaru T, Ioana M, Teleanu R. Phenotypic and Genotypic Spectrum of Early-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies-Data from a Romanian Cohort. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1253. doi: 10.3390/genes13071253.
- 70- Robertson EG, Roberts NJ, Le Marne F, Beavis E, Macintosh R, Kelada L, Best S, Goranitis I, Pierce K, Gill D, Sachdev R, Bye A, Palmer EE. "Somewhere to turn to with my questions": A pre-post pilot of an information linker service for caregivers who have a child with a Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023;47:94-104. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.09.010.
- 71- Salinas V, Martínez N, Maturo JP, Rodríguez-Quiroga SA, Zavala L, Medina N, Amartino H, Sfaello I, Agosta G, Serafín EM, Morón DG, Kauffman MA, Vega P.

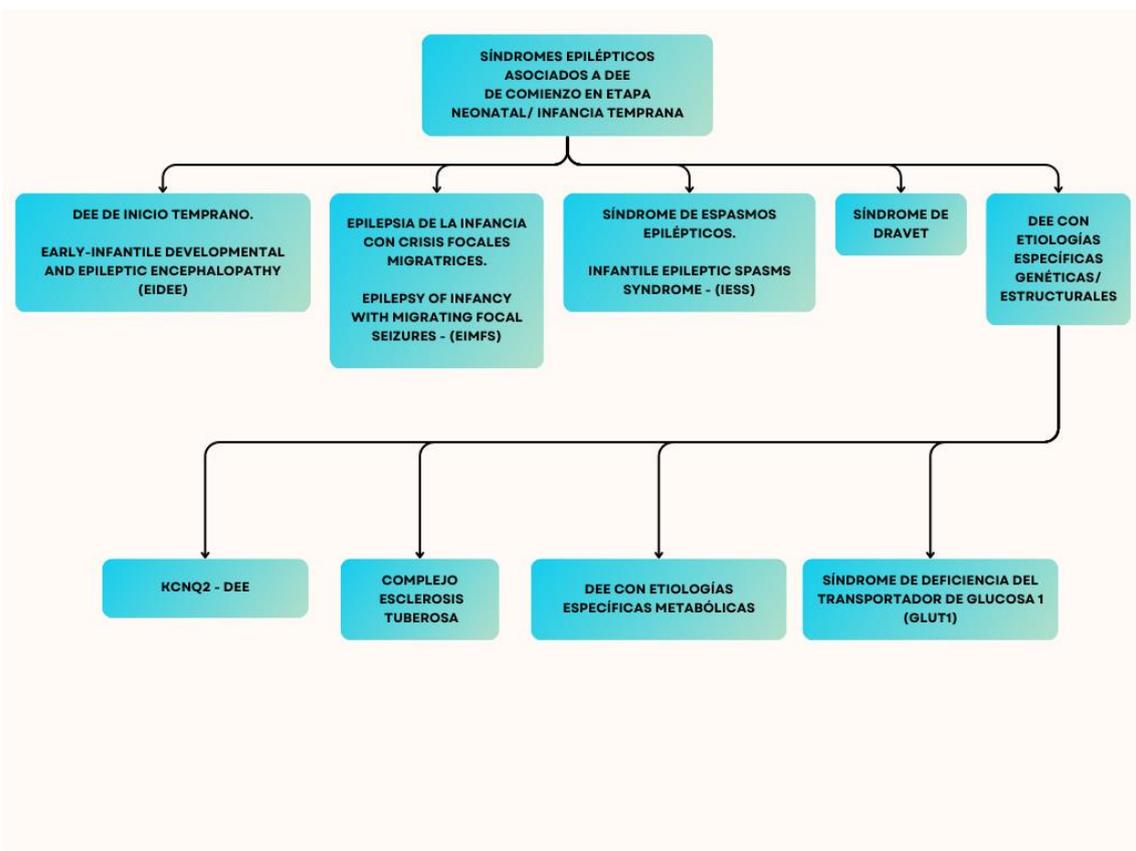
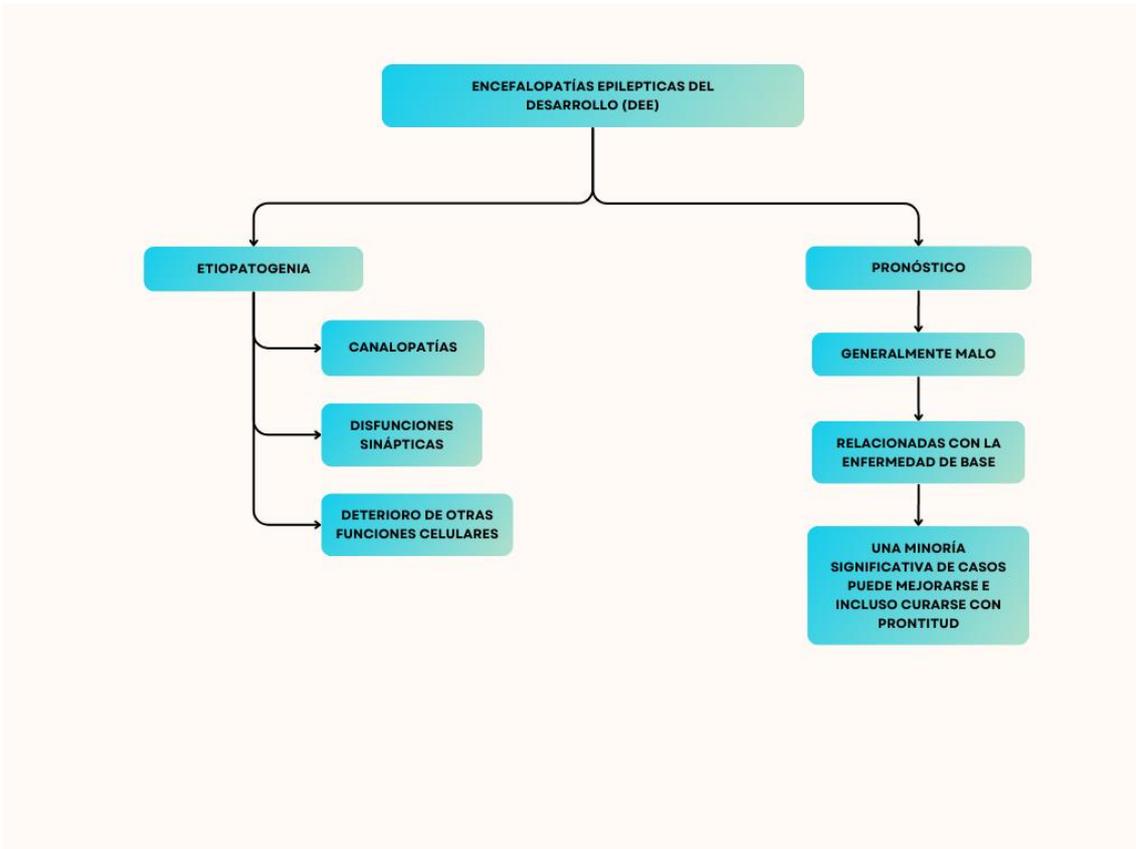
- Clinical next generation sequencing in developmental and epileptic encephalopathies: Diagnostic relevance of data re-analysis and variants re-interpretation. *Eur J Med Genet.* 2021;64(12):104363. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104363.
- 72- Salom R, Aras LM, Piñero J, Duñabeitia JA. Dataset on the psychosocial impact in families with children with developmental and epileptic encephalopathies. *Sci Data.* 2023;10(1):530. doi: 10.1038/s41597-023-02441-3.
- 73- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
- 74- Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:11-14. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.023.
- 75- Scheffer IE, Bennett CA, Gill D, de Silva MG, Boggs K, Marum J, Baker N; Australian Genomics DEE Flagship; Palmer EE, Howell KB. Exome sequencing for patients with developmental and epileptic encephalopathies in clinical practice. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(1):50-57. doi: 10.1111/dmcn.15308.
- 76- Scheffer IE. Solving the Molecular Basis of the Developmental and Epileptic Encephalopathies: Are We there Yet? *Epilepsy Curr.* 2021;21(6):430-432. doi: 10.1177/15357597211038180.
- 77- Schiller K, Berrahmoune S, Dassi C, Corriveau I, Ayash TA, Osterman B, Poulin C, Shevell MI, Simard-Tremblay E, Sébire G, Myers KA. Randomized placebo-controlled crossover trial of memantine in children with epileptic encephalopathy. *Brain.* 2023;146(3):873-879. doi: 10.1093/brain/awac380.
- 78- Sedlackova L, Sterbova K, Vickova M, Seeman P, Zarubova J, Marusic P, Krsek P, Krijtova H, Musilova A, Lassuthova P. Yield of exome sequencing in patients with developmental and epileptic encephalopathies and inconclusive targeted gene panel. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023;48:17-29. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.10.006.
- 79- Sills GJ. Pharmacological diversity amongst approved and emerging antiseizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023;16:17562864231191000. doi: 10.1177/17562864231191000.
- 80- Sivathamboo S, Myers KA, Pattichis A, White EJ, Ku KN, O'Brien TJ, Perucca P, Kwan P. Sleep and respiratory abnormalities in adults with developmental and epileptic encephalopathies using polysomnography and video-EEG monitoring. *Epilepsia Open.* 2023;8(3):1157-1168. doi: 10.1002/epi4.12772.
- 81- Sofia F. Quality of lives matter in developmental and epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(8):935. doi: 10.1111/dmcn.15219.
- 82- Song T, Deng J, Chen C, Wang X, Han T, Wang X, Fang T, Tian X, Fang F. Long-term effectiveness and tolerability of ketogenic diet therapy in patients with genetic developmental and epileptic encephalopathy onset within the first 6 months of life. *Epilepsia Open.* 2024 Jan 18. doi: 10.1002/epi4.12899. Epub ahead of print. PMID: 38235958.
- 83- Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021;144(1):32-43. doi: 10.1093/brain/awaa371.
- 84- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Auvin S. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood:

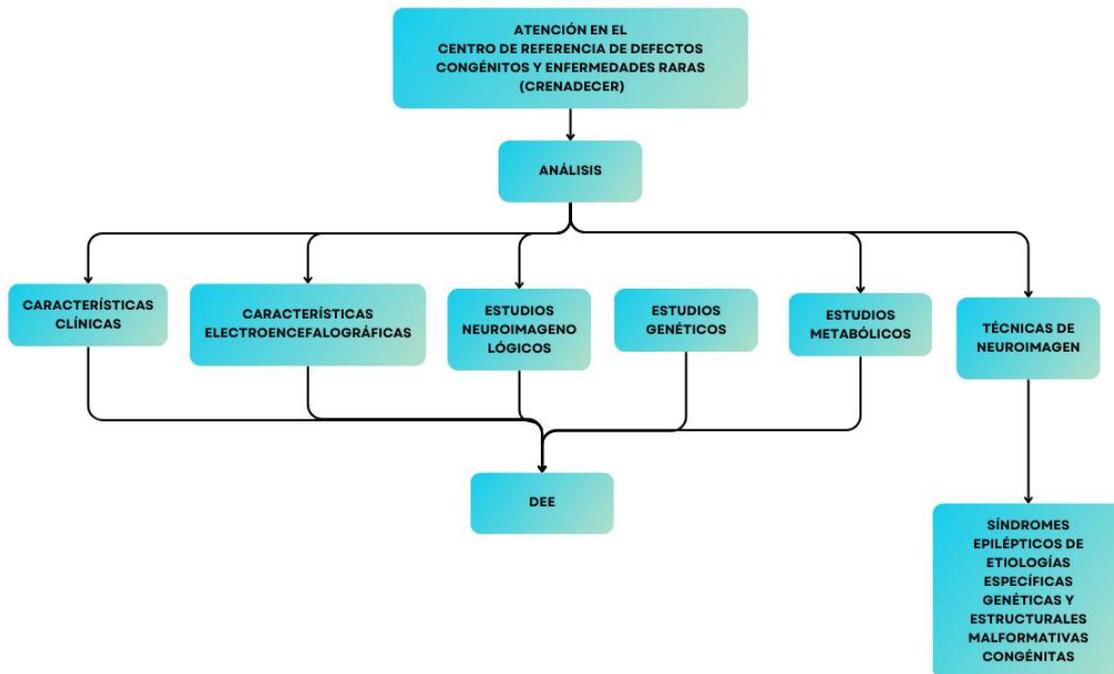
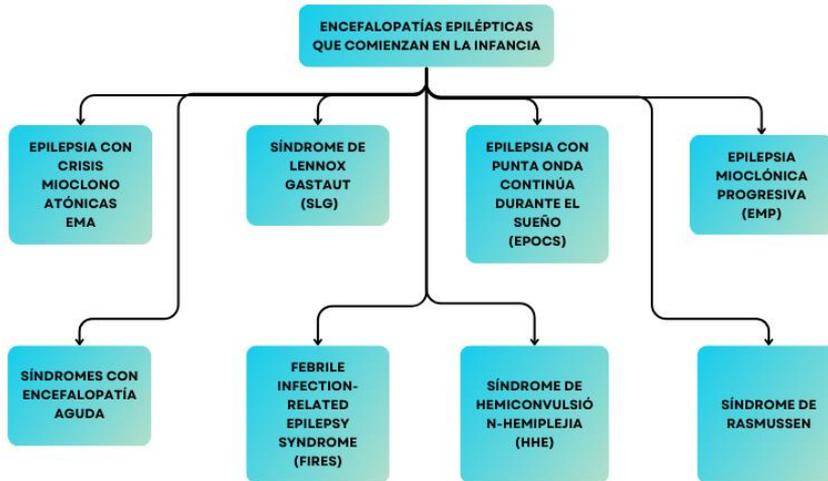
- Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241.
- 85- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, Jollands A, Joss S, Kirkpatrick M, Brunklaus A, Pilz DT, Shetty J, Dorris L, Abu-Arafeh I, Andrew J, Brink P, Callaghan M, Cruden J, Diver LA, Findlay C, Gardiner S, Grattan R, Lang B, MacDonnell J, McKnight J, Morrison CA, Nairn L, Slean MM, Stephen E, Webb A, Vincent A, Wilson M. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019;142(8):2303-2318. doi: 10.1093/brain/awz195.
 - 86- Trivisano M, Specchio N. What are the epileptic encephalopathies? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(2):179-184. doi: 10.1097/WCO.0000000000000793.
 - 87- Turkdogan D, Turkyilmaz A, Sager G, Ozturk G, Unver O, Say M. Chromosomal microarray and exome sequencing in unexplained early infantile epileptic encephalopathies in a highly consanguineous population. *Int J Neurosci*. 2023;133(7):683-700. doi: 10.1080/00207454.2021.1967349.
 - 88- van Arnhem MML, van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, Metsähonkala L, Rubboli G, Søndergaard Khinchi M, de Saint-Martin A, Klotz KA, Jacobs J, Cross JH, Garcia Morales I, Otte WM, van Teeseling HC, Leijten FSS, Braun KPJ, Jansen FE; RESCUE ESES study group. Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):147-156. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00409-X.
 - 89- Van Bogaert P. Long-term outcome of developmental and epileptic encephalopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(7):659-665. doi: 10.1016/j.neurol.2022.01.009.
 - 90- Vásquez A, Buraniqi E, Wirrell EC. New and emerging pharmacologic treatments for developmental and epileptic encephalopathies. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(2):145-154. doi: 10.1097/WCO.0000000000001029.
 - 91- Vetri L, Cali F, Saccone S, Vinci M, Chiavetta NV, Carotenuto M, Roccella M, Costanza C, Elia M. Whole Exome Sequencing as a First-Line Molecular Genetic Test in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1146. doi: 10.3390/ijms25021146.
 - 92- Vidaurre J. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo. ¿Qué hay de nuevo?. *Medicina (B Aires)*. 2023;83 Suppl 4:63-68. Spanish. PMID: 37714125.
 - 93- Wesół-Kucharska D, Greczan M, Kaczor M, Ehmke Vel Emczyńska-Seliga E, Hajdacka M, Czekuń-Kryśkiewicz E, Piekutowska-Abramczuk D, Halat-Wolska P, Ciara E, Jaworski M, Jezela-Stanek A, Rokicki D. Efficacy and Safety of Ketogenic Diet Treatment in Pediatric Patients with Mitochondrial Disease. *Nutrients*. 2024;16(6):812.
 - 94- Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmshurst J, Sullivan J. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022;63(7):1761-1777.
 - 95- Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, Hirsch E, Jain S, Kaneko S, Riney K, Samia P, Snead OC, Somerville E, Specchio N, Trinka E, Zuberi SM, Balestrini S, Wiebe S, Cross JH, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-1348. doi: 10.1111/epi.17237.
 - 96- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshé SL, Nabbout R. ILAE classification and

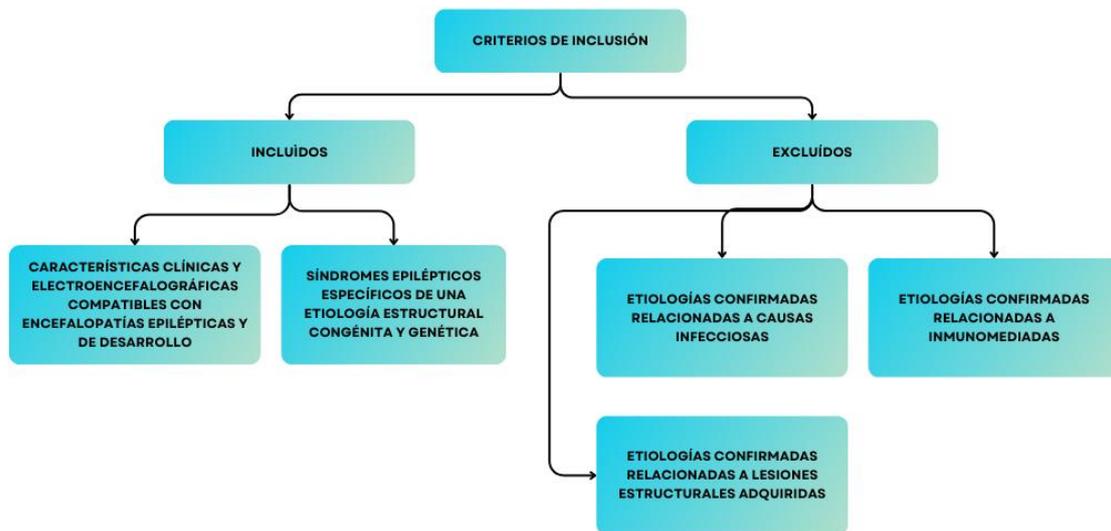
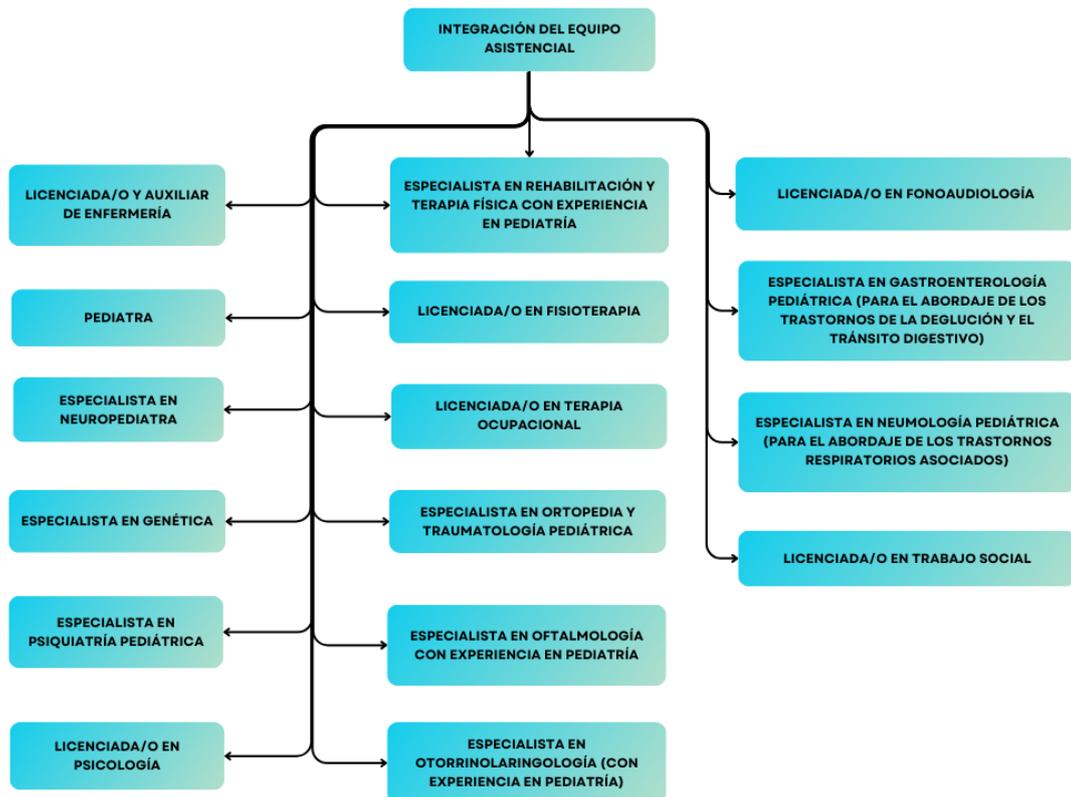
definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239.

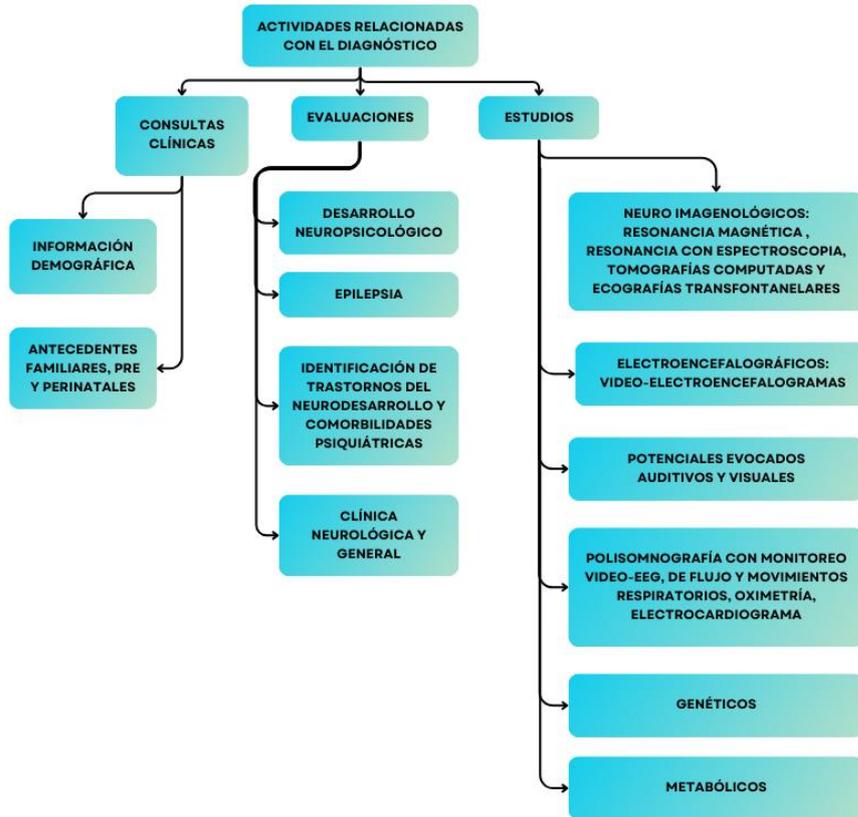
Flujogramas











Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	04/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Dra. Carolina Martino (Neuropediatra)	L.E Ana Saulis	Dra. Ana Papuy (BPS)
Dr. Alfredo Cerisola (Neuropediatra)	Dra. Camila Volij (IECS)	Dra. Analia Lopez (IECS)
	L.E Maria Celeste Rivas (IECS)	