Articulo de Revisión

Tratamientos empleados para el síndrome de Dravet

Treatments used for Dravet syndrome

Tratamentos usados para a síndrome de Dravet

Duran Guerrero, María Cielo; Pozo Palacios, Juan Carlos

María Cielo Duran Guerrero
maria.duran@est.ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

Juan Carlos Pozo Palacios
juan.pozo@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 6, núm. 16, 2023
editor@revistavive.org

Recepción: 22 Noviembre 2022
Aprobación: 15 Diciembre 2022
Publicación: 14 Febrero 2023

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414343023/

DOI: https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.216

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: Se estima que el síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica y de desarrollo grave, que ocurre en 1 de cada 15000 nacidos vivos. Se caracteriza por una epilepsia resistente a los medicamentos que se presenta en el primer año de vida con convulsiones prolongadas acompañadas de fiebre o cambios de temperatura, a menudo de naturaleza hemiclónica, seguidas de convulsiones no provocadas de diversos tipos. **Objetivo.** Describir los tratamientos empleados para el Síndrome de Dravet. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática. Para ello, se ejecutó una búsqueda en múltiples bases de datos, como Pubmed, Dialnet, Sciencedirect, Scielo y Scopus. La búsqueda se limitó a los artículos publicados desde el año 2017 hasta el 2022. Después de recopilar los artículos, se aplicaron varios criterios de filtrado para asegurarse de que sólo se incluyeran aquellos estudios que eran pertinentes para el análisis. **Conclusión.** Los tratamientos actuales, como los medicamentos antiepilépticos, las dietas cetogénicas y la estimulación nerviosa, han demostrado ser efectivos para reducir la frecuencia y la gravedad de las convulsiones en los pacientes. Es importante que los pacientes y sus cuidadores trabajen en conjunto con un equipo médico para lograr la mejor gestión posible de la enfermedad. Aunque no se dispone de una cura definitiva para el Síndrome de Dravet, los avances médicos continúan proporcionando esperanza y opciones de tratamiento a los pacientes y sus familias.

Palabras clave: Terapéutica, Diagnóstico, Epilepsia.

Abstract: Dravet syndrome (DS) is estimated to be a severe developmental and epileptic encephalopathy, occurring in 1 in 15000 live births. It is characterized by drug-resistant epilepsy presenting in the first year of life with prolonged seizures accompanied by fever or temperature changes, often hemiclonic in nature, followed by unprovoked seizures of various types. **Objective.** To describe the treatments used for Dravet syndrome. **Methodology.** A systematic review was performed. For this purpose, a search was carried out in multiple databases, such as Pubmed, Dialnet, Sciencedirect, Scielo and Scopus. The search was limited to articles published from 2017 to 2022. After collecting the articles, several filtering criteria were applied to ensure that only those studies that were relevant to the analysis were included. **Conclusion.** Current treatments, such as antiepileptic drugs, ketogenic diets, and nerve stimulation, have been shown to

be effective in reducing the frequency and severity of seizures in patients. It is important that patients and their caregivers work together with a medical team to achieve the best possible management of the disease. Although there is no definitive cure for Dravet syndrome, medical advances continue to provide hope and treatment options for patients and their families.

Keywords: Therapeutics, Diagnosis, Epilepsy.

Resumo: Estima-se que a síndrome de Dravet (SD) seja uma encefalopatia epiléptica e de desenvolvimento grave, que ocorre em 1 a cada 15.000 nascidos vivos. Caracteriza-se por epilepsia resistente a medicamentos que se apresenta no primeiro ano de vida com convulsões prolongadas acompanhadas de febre ou alterações de temperatura, muitas vezes de natureza hemiclônica, seguidas de convulsões não provocadas de vários tipos. **Objetivo.** Descrever os tratamentos usados para a síndrome de Dravet. **Metodologia**. Foi realizada uma revisão sistemática. Para isso, foi realizada uma pesquisa em vários bancos de dados, como Pubmed, Dialnet, Sciencedirect, Scielo e Scopus. A pesquisa foi limitada a artigos publicados de 2017 a 2022. Após a coleta dos artigos, vários critérios de filtragem foram aplicados para garantir que apenas os estudos relevantes para a análise fossem incluídos. **Conclusão**. Os tratamentos atuais, como medicamentos antiepilépticos, dietas cetogênicas e estimulação nervosa, demonstraram ser eficazes na redução da frequência e da gravidade das convulsões nos pacientes. É importante que os pacientes e seus cuidadores trabalhem em conjunto com uma equipe médica para obter o melhor controle possível da doença. Embora não haja uma cura definitiva para a Síndrome de Dravet, os avanços médicos continuam a oferecer esperança e opções de tratamento para os pacientes e suas famílias.

Palavras-chave: Terapêutica, Diagnóstico, Epilepsia.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el síndrome de Dravet (SD), una encefalopatía epiléptica con una prevalencia de 1 de cada 15000 nacidos vivos, es una enfermedad que requiere de un manejo cuidadoso y multidisciplinario para lograr el mejor control posible de los síntomas, la cual se caracteriza por una epilepsia resistente a los medicamentos que se presenta en el primer año de vida con convulsiones prolongadas acompañadas de fiebre o cambios de temperatura, a menudo de naturaleza hemiclónica, seguidas de convulsiones no provocadas de diversos tipos. Las pruebas genéticas han revelado variantes patogénicas en el gen SCN1A en el 70-80% (1,2).

El diagnóstico comienza con una revisión exhaustiva de la historia clínica del paciente, en la que se busca identificar los síntomas y signos característicos de la enfermedad. Se realizan pruebas diagnósticas como un electroencefalograma (EEG) y una resonancia magnética (RM) para confirmar el diagnóstico y descartar otras causas de convulsiones (3). Además, se puede realizar un análisis genético para buscar mutaciones en el gen SCN1A y confirmar el diagnóstico. El paciente debe ser evaluado para determinar el tipo y la frecuencia de las convulsiones, así como para identificar cualquier otra anomalía neurológica asociada con el síndrome de Dravet (4).

Históricamente, los síndromes de epilepsia se describen en una pequeña cohorte inicial de pacientes y, a medida que se reconocen más pacientes, el espectro fenotípico de ese síndrome se expande. A pesar de que muchos pacientes tienen presentaciones clínicas típicas, hay pacientes que tienen características atípicas, que a menudo lo que lleva a un retraso en el diagnóstico (5). Por lo que, no se debe establecer un diagnóstico de certeza hasta que surjan todas las características y datos de laboratorio. Esto a menudo significa que se prescriben medicamentos anticonvulsivos de forma incorrectos, lo que provoca la exacerbación de las convulsiones afectando negativamente al desarrollo de esta patología (6).

El manejo de los episodios de epilepsia en pacientes con SD es en particular desafiante sobre todo cuando estos episodios son frecuentemente resistentes al tratamiento, requiriendo el uso de dos o más anticonvulsivantes, los que conlleva al fallo terapéutico por parte del paciente (7,8). Por otro lado, la terapia con mecanismos específicos de acción es necesaria para determinados tipos de epilepsias y las respuestas individuales para estas drogas pueden ser variables (9). En algunos casos, los anticonvulsivantes pueden volverse menos efectivos con el paso del tiempo e incluso puede empeorar el control de estos episodios, también la forma en que se presentan puede variar. Sin embargo, hay grandes oportunidades en la actualidad para el tratamiento de precisión de SD, donde será necesario prestar especial atención al análisis genético y la caracterización de las consecuencias funcionales de las variantes para permitir el desarrollo de modelos que representen estas variantes y la selección adecuada de los participantes del estudio (10).

Si bien se han encontrado variantes en otros genes en niños con diagnóstico clínico de SD, se trata de una enfermedad en gran parte monogénica con una presentación clínica característica. Durante las últimas dos décadas, el SD se ha beneficiado de una intensa investigación, que ha dado como resultado enfoques terapéuticos novedosos que se enfocan en el control de las convulsiones a través de la modulación genética (11). Las características de las convulsiones en el SD evolucionan a lo largo de la vida, comenzando con convulsiones prolongadas en el primer año de vida, que a menudo son hemiclónicos y se asocian con cambios de temperatura como fiebre o cambios de temperatura ambiente (p. ej., cambios de temperatura asociados con el baño) (12,13).

La importancia de realizar un estudio sobre los tratamientos empleados para el síndrome de Dravet radica en que se trata de una enfermedad de difícil manejo. Los tratamientos disponibles son limitados, lo que significa que no todos los pacientes responden igual a los mismos tratamientos, por lo tanto, el objetivo de este estudio describir los tipos de tratamientos, epidemiología y sintomatología para el síndrome de Dravet, ya que un estudio sobre los tratamientos empleados para el síndrome de Dravet puede ayudar a mejorar la comprensión de la enfermedad y a identificar los tratamientos más efectivos y seguros para los pacientes. También puede ayudar a identificar nuevas estrategias de tratamiento y a mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

MÉTODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática, fundamentada en una investigación exhaustiva y detallada de la literatura existente. Se llevó a cabo una búsqueda en diferentes fuentes y bases de datos, acerca de la epidemiología y sintomatología. Se emplearon los siguientes términos en las búsquedas en idioma español: Síndrome de Dravet, tratamiento, diagnóstico, epilepsia, y en idioma inglés: Dravet´s syndrom, treatment, diagnostic, epilepsy. La búsqueda incluyó artículos, y guías internacionales publicadas, de 2017 al 2022.

La búsqueda se basó en los descriptores "Síndrome de Dravet", "tratamiento", "diagnóstico", "epilepsia" y sus equivalentes en inglés "Dravet´s syndrome", "treatment", "diagnostic", "epilepsy". Se utilizó una combinación de los operadores booleanos "AND" y "OR" para obtener resultados más precisos y relevantes. En el caso de las revistas se emplearon como motores de búsqueda las siguientes bases de datos: Dialnet, PubMed, Science Direct, SCOPUS, Scielo, Springer Link, entre otras bases de datos. Se revisó el material recogido y fueron seleccionadas las publicaciones de mayor impacto según los criterios de elegibilidad basado en la metodología PRISMA. (Figura 1).

En cuanto a los criterios de inclusión fueron seleccionados únicamente aquellos publicados en los últimos 5 años, ubicados en los cuartiles Q1-Q4 de Scimago Journal Rank y Artículos en español e inglés, además, se incluyeron estudios que describen los aspectos clave del síndrome. Por otro lado, se excluyen los estudios que no abordan el tema de interés, que se realizaron en animales, que están publicados en idiomas diferentes al inglés o español, o que se publicaron antes de 2017. De esta forma, se asegura que la revisión sistemática se centre en la información relevante y actualizada sobre el síndrome de Dravet y que los resultados sean confiables y útiles para la comunidad científica.

Tras la recopilación en las bases de datos electrónicas, donde se tomaron en cuenta la fecha de publicación, los tratamiento empleados y la caracterización epidemiológica, se encontraron un total de 52 artículos, que posteriormente pasaron por filtros de selección, se eliminaron 11 artículos duplicados, 10 artículos que no cumplieron con los criterios establecidos tras leer el título y el resumen, y 14 artículos descartados tras un análisis más detallado del texto, al final, se seleccionaron 11 artículos útiles para la investigación.

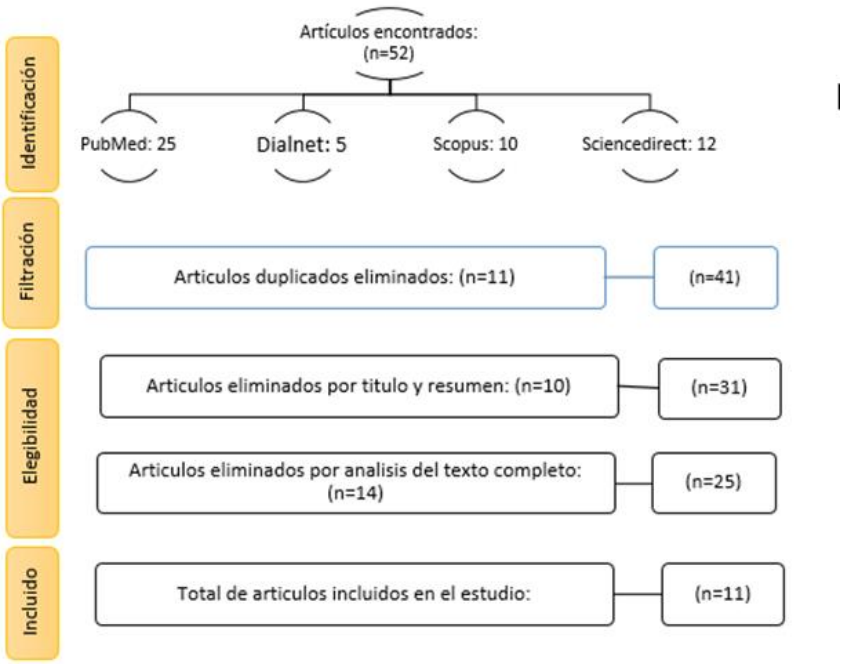

Figura 1
Diagrama de flujo que resume el proceso para la identificación de estudios elegibles en la investigación

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El síndrome de Dravet es una patología poco común, sin embargo, se considera como una enfermedad genética rara que afecta el sistema nervioso central y se manifiesta en la infancia temprana, acompañados por sintomatología ligada a crisis epilépticas frecuentes, hiperactividad, trastornos de tipo ortopédico, y un desarrollo cognitivo lento (13). Después de haber evaluado cuidadosamente los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos seleccionados en la Tabla 1 se sistematiza de acuerdo a los hallazgos encontrados en los estudios analizados, donde se detalla la caracterización epidemiológica, sintomatológica y principales tratamientos del síndrome de Dravet, así como los efectos secundarios del mismo (Tabla 1).

Tabla 1

Caracterización epidemiológica sintomatológica y principales tratamientos del síndrome de Dravet

Autor / año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados principales
Huang et al., (14) / 2021	Observacional	38 pacientes con síndrome de Dravet con edad media de 9,5 años.	Presencia de convulsiones en el 53% de los pacientes. Siendo muy presente en pacientes menores de 12 años y con tendencia a desaparecer posterior a los 18 años. Los medicamentos más utilizados fueron el clobazam (68%), ácido valproico (66%), levetiracetam (55%), topiramato (29%), stiripentol (26%) y clonazepam (18%). El 78% necesitaron > 3 fármacos para el control de convulsiones.
Schubert et al., (15) / 2021	Meta-análisis	160 pacientes con sintomatología del síndrome	Se halló prevalencia de 4,7 por cada 100 mil personas. Se encontró un 86% de presencia de convulsiones. 22 pacientes fueron identificados por prescripción de stiripentol o bromuro de potasio. 138 pacientes restantes fueron identificados por una combinación de valproato y clobazam con otros SAM. El 39% recibieron medicación de rescate al menos en una ocasión durante el seguimiento
Bjurulf et al., (16) / 2022	Estudio de Cohorte	55 niños diagnosticados con presencia de SD.	La variante genética del SCN1A fue hallada en casi la totalidad de pacientes (96%). El 60% presentó convulsiones. El tratamiento consistió en valproato, benzodiazepinas, levetiracetam, inhibidores de los canales de sodio, topiramato, estiripentol.
Pickrell et al., (17) / 2022	Estudio de cohorte	52 pacientes con sospecha de padecer SD	La prevalencia se halló entre 0,6-1 por cada 100 mil personas. El 10% de los pacientes 15 tipos de medicamentos anticonvulsivos. Siendo los más frecuentemente prescritos el midazolam (88%), valproato (81%) y clobazam (72%). Para el SD probable, el stiripentol (91%) fue el ASM más frecuentemente prescrito seguido de valproato (86%) y clobazam (86%).
Li et al., (18) / 2021	Meta-análisis	209 pacientes con edad media de 8,5 años	Se identificó la variante genética SCN1A en 205 de los 209 pacientes que presentaron SD.
Wu et al., (19) /2022	Meta-análisis	634 pacientes en edades entre el 1 a los 30 años. Con un total de 12 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión	Según la literatura, el cannabidiol fue ligeramente inferior a los otros tres medicamentos anticonvulsivos en términos de eficacia y seguridad. Por otro lado, el soticlestat, fenfluramina y stiripentol pueden guardan pocas diferencias respecto a la eficacia. Siendo la soticlestat y la fenfluramina los más seguros. El soticlestat, por su parte, en lo relativo a seguridad integral, puede ser la mejor terapia adyuvante para el DS, secundado por la fenfluramina.
Strzelczyk et al., (20) / 2022	Observacional	75 pacientes pediátricos	El SD se asoció con la presencia de convulsiones en los grupos más jóvenes, mientras que dificultades del habla en pacientes mayores de 12 años.
Anwar et al., (21) / 2019	Estudio descriptivo	Sin definir	Presencia de convulsiones pleomórficas a partir de la infancia al igual que retraso del desarrollo neurológico, deterioro cognitivo y motor.
Selvarajah et al., (22) / 2021	Meta-análisis	28 estudios	Se halló la presencia de esclerosis hipocampal en pacientes con SD. En dos niños con mutaciones en el síndrome de Down y el síndrome SCN1A, se observó que ambos tenían esclerosis temporal mesial (SMT). Otro estudio arrojó, en una muestra de 6 niños con SD, presencia de malformaciones del desarrollo cortical (MCDs) y en 3 de ellos, displasia cortical focal
Esterhuizen et al., (23) /2018	Observacional	22 pacientes pediátricos	Se halló la presencia genética SCN1A positiva en 9 de los 22. La edad media de aparición de síntomas fue de 24 meses.
Berg et al., (24) / 2017	Estudio de cohorte	775 pacientes en edades pediátricas.	Se halló presencia de pacientes con SD en 11 de los 272 pacientes que presentaron algún tipo de epilepsia, para un 4,04%.

El síndrome de Dravet es un síndrome potencialmente peligroso, donde, la amenaza persistente de convulsiones intratables, comorbilidades múltiples y muerte prematura afecta gravemente la calidad de vida de los niños y sus familias. Se estima que tiene un 15% de probabilidades de mortalidad en pacientes que lo padecen (14).

La expresión sintomática del SD es compleja debido a su heterogeneidad evolutiva a medida que los individuos envejecen. Las personas que viven con SD experimentan una alta carga de convulsiones en el primer año de vida con tipos de convulsiones que evolucionan con el tiempo. La literatura revisada no muestra diferencias importantes entre hallazgos (15). Las convulsiones son un rasgo común en cada grupo muestral, con leves diferencias porcentuales. Por ejemplo, Strzelczyk et al., (20), halló en su muestra preponderancia de convulsiones en sus pacientes, en especial para aquellos menores a los 12 años. Mientras que Huang et al (14) demuestra que más del 53% presentó convulsiones como sintomatología principal.

Cabe destacar que, según la mayoría de los estudios, las manifestaciones adicionales del SD generalmente comienzan poco después del inicio de las convulsiones, incluido el estancamiento o deterioro del neurodesarrollo mental, las dificultades conductuales y del sueño y el deterioro motor, que empeoran y se vuelven más detectables durante la infancia. Así se puede visualizar claramente el estudio de Strzelczyk et al., (20) en dónde la población mayor a los 12 años presentaba dificultades del habla, en detrimento de convulsiones recurrentes.

La presencia del gen SCN1A, es otro factor importante que se encuentra en más del 90% de los casos de pacientes con SD, en esta investigación, las cifras son similares a reportes anteriores en la literatura (15). Así, por ejemplo, Li et al., (18) en un grupo muestral de 209 pacientes, encuentra que el gen en cuestión está presente en al menos 205 de ellos, por su parte, Bjurulf et al., (16) tampoco se aleja de la realidad y en su grupo muestral tiene hasta el 96%, con la presencia del gen SCN1A, mientras que Estherhuizen et al., (23) encuentra una cifra curiosamente baja de 9 del total de 22 personas que formaron parte de su análisis.

En lo relativo a aspectos epidemiológicos, las personas con SD tienen un mayor riesgo de muerte en la primera infancia, con mayor frecuencia debido a muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) y estado epiléptico (SE). Las cifras de frecuencia del SD pueden variar según estudios, pero los rangos no son muy diferentes en la literatura. Por ejemplo, Schubert et al., (15), encontraron un 4,7 por cada cien mil personas, a la vez que Bjurulf et al., (16), sostiene que la cifra se acerca más a uno por cada cuarenta y cinco mil casos, Berg et al., (24) por su parte, encuentra en un grupo controlado de sospechosos por epilepsia asociado a SD, donde, la cifra corresponde al 4,04%.

Respecto al tratamiento de tipo farmacológico, cabe aclarar que, a pesar del desarrollo de muchos medicamentos anticonvulsivos de tercera generación, la mayoría de los pacientes con SD tienen epilepsia resistente a los medicamentos y síntomas asociados que afectan la calidad de vida, lo que subraya la necesidad insatisfecha de enfoques de precisión que se dirijan directamente a la causa genética subyacente, haploinsuficiencia SCN1A en el sistema nervioso central (SNC).

Según la revisión (21) el valproato sódico es uno de los medicamentos más empleados como tratamiento de primera línea, de igual forma, el topiramato,

donde el Clobazam es el más recomendado en segunda línea. En los últimos años se ha visto un panorama de tratamiento que cambia rápidamente con la aprobación de terapias como la fenfluramina, el cannabidiol y el estiripentol, que han demostrado su eficacia para reducir la carga de convulsiones en el SD. Sin embargo, rara vez se logra la ausencia de convulsiones y se observa poco impacto en la función motora y las manifestaciones del neurodesarrollo del SD (23). Por otra parte, en un meta-análisis de Wu et al., (19) al igual que el de Pickrell et al., (17) demuestra como el uso del stiripentol es el fármaco más utilizado, seguido por la carbamazepina, la oxcarbazepina y el ácido valproico.

CONCLUSIÓN

A lo largo de los años, se han desarrollado diferentes opciones de tratamiento para esta enfermedad, incluyendo medicamentos antiepilépticos, dietas cetogénicas y dispositivos de estimulación nerviosa. El tratamiento del SD puede ser difícil y a menudo incluye medicamentos para controlar las convulsiones y mejorar los síntomas. Los medicamentos comúnmente utilizados son los antiepilépticos, que actúan bloqueando la actividad eléctrica anormal en el cerebro que causa las convulsiones. A menudo, se necesita combinar varios medicamentos para controlar adecuadamente las convulsiones y minimizar los efectos secundarios. Es importante señalar que actualmente no existe una cura para el SD y que el tratamiento se centra en controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Aunque ninguno de estos tratamientos es curativo, todos ellos han demostrado ser eficaces para controlar las convulsiones de los pacientes con Síndrome de Dravet. Sin embargo, cada caso es único y el tratamiento óptimo debe ser adaptado a las necesidades individuales del paciente. Es necesario destacar la importancia de trabajar con un equipo médico multidisciplinario para abordar adecuadamente la complejidad de esta enfermedad y garantizar la mejor atención para los pacientes con Síndrome de Dravet.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riva A, D'Onofrio G, Amadori E, Tripodi D, Balagura G, Iurilli V, et al. Current and promising therapeutic options for Dravet syndrome. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 13 de octubre de 2022;23(15):1727-36. Recuperado de: https ://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36124778/
2. Isom LL, Knupp KG. Dravet Syndrome: Novel Approaches for the Most Common Genetic Epilepsy. Neurotherapeutics. julio de 2021;18(3):1524-34. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378168/
3. Sullivan J, Deighton AM, Vila MC, Szabo SM, Maru B, Gofshteyn JS, et al. The clinical, economic, and humanistic burden of Dravet syndrome – A systematic literature review. Epilepsy & Behavior. mayo de 2022; 130:108661. Recuperado de: https://eprints.gla.ac.uk/268795/1/268795.pdf
4. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology. 19 de septiembre de 2017;89(12):1210-9. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm .nih.gov/28842445/

5. Berecki G, Bryson A, Terhag J, Maljevic S, Gazina EV, Hill SL, et al. SCN1A gain of function in early infantile encephalopathy. Ann Neurol. abril de 2019;85(4):514-25. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779207/

6. de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE, et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A -related seizure phenotypes. Epilepsia. junio de 2018;59(6):1154-65.

7. Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, Davis S, Joshi C, DeVile C, et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. Neurology. 5 de septiembre de 2017;89(10):1035-42. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794249/

8. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Therapeutic advances in Dravet syndrome: a targeted literature review. Expert Review of Neurotherapeutics. 2 de octubre de 2020;20(10):1065-79. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799683/

9. Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B, Newell I, Evans J, Vyas K, et al. Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder. Front Neurol. 25 de octubre de 2021; 12:734612. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759881/

10. Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. CNS Drugs. septiembre de 2019;33(9):867-81. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33455486/

11. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, Galer BS, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. Epilepsy & Behavior. agosto de 2021; 121:108024.

12. Schoonjans AS, Ceulemans B. A critical evaluation of fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome. Expert Review of Neurotherapeutics. 4 de mayo de 2022;22(5):351-64. https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1877540

13. Kariuki SM, Abubakar A, Stein A, Marsh K, Newton CRJC. Prevalence, causes, and behavioral and emotional comorbidities of acute symptomatic seizures in Africa: A critical review. Epilepsia Open. marzo de 2017;2(1):8-19. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939456/

14. Huang CH, Hung PL, Fan PC, Lin KL, Hsu TR, Chou IJ, et al. Clinical spectrum and the comorbidities of Dravet syndrome in Taiwan and the possible molecular mechanisms. Sci Rep. 12 de octubre de 2021;11(1):20242. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34642351/

15. Schubert-Bast S, Kay L, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F, et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Dravet syndrome: A population-based study on German health insurance data. Epilepsy & Behavior. enero de 2022; 126:108442. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108442

16. Bjurulf B, Reilly C, Sigurdsson GV, Thunström S, Kolbjer S, Hallböök T. Dravet syndrome in children—A population-based study. Epilepsy Research. mayo de 2022; 182:106922. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461153/

17. Owen Pickrell W, Guelfucci F, Martin M, Holland R, Chin RFM. Prevalence and healthcare resource utilization of patients with Dravet syndrome: Retrospective linkage cohort study. Seizure. julio de 2022; 99:159-63. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35667184/

18. Li W, Schneider AL, Scheffer IE. Defining Dravet syndrome: An essential pre - requisite for precision medicine trials. Epilepsia. septiembre de 2021;62(9):2205-17. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338318/

19. Wu J, Zhang L, Zhou X, Wang J, Zheng X, Hu H, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 31 de agosto de 2022; 13:980937. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36120377/

20. Strzelczyk A, Kurlemann G, Bast T, Bettendorf U, Kluger G, Mayer T, et al. Exploring the relationships between composite scores of disease severity, seizure-freedom and quality of life in Dravet syndrome. Neurol Res Pract. diciembre de 2022;4(1):22. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659154/

21. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaithurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. Cureus [Internet]. 26 de junio de 2019 [citado 12 de diciembre de 2022]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/20900-dravet-syndrome-an-overview

22. Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, Rong M, Andrade DM. A systematic review of adults with Dravet syndrome. Seizure. Abril de 2021; 87:39-45. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677403/

23. Esterhuizen AI, Mefford HC, Ramesar RS, Wang S, Carvill GL, Wilmshurst JM. Dravet syndrome in South African infants: Tools for an early diagnosis. Seizure. noviembre de 2018; 62:99-105. Recuperado de:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321769/

24. Berg AT, Coryell J, Saneto RP, Grinspan ZM, Alexander JJ, Kekis M, et al. Early-Life Epilepsies and the Emerging Role of Genetic Testing. JAMA Pediatr. 1 de septiembre de 2017;171(9):863. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759667/