

¿Qué es el síndrome de Dravet?

El síndrome de Dravet es un síndrome epiléptico distintivo que se presenta en el primer año de vida con una incidencia reportada de 1 en 15.700 [1]. La presentación clínica temprana del síndrome de Dravet es única, con la aparición de ataques convulsivos recurrentes, que a menudo son prolongados y desencadenados por la fiebre, en un bebé con un desarrollo normal, con una RMN normal y hallazgos EEG inespecíficos [2-4]. Además de las convulsiones refractarias, los pocos estudios que evalúan los resultados a largo plazo también muestran la aparición de otras comorbilidades que incluyen, pero no se limitan a: discapacidad intelectual y problemas de comportamiento, defectos motores y andares inestables, deterioro del lenguaje, trastornos del sueño y dependencia en la edad adulta [2-7].

Además, las personas con síndrome de Dravet tienen una mortalidad prematura significativamente mayor debido al estatus epiléptico, los accidentes y la muerte súbita inexplicada en la epilepsia (SUDEP), estimada en un 15-20% [2,5-9].

La eliminación o la reducción significativa de las crisis convulsivas prolongadas y del estatus epiléptico deben ser dados la máxima prioridad en el tratamiento, ya que se cree que tanto la frecuencia como la duración de las crisis convulsivas de más de 5 minutos, así como la obtundación, tienen un impacto significativo en el resultado del desarrollo [2,6].

Tras el diagnóstico, los pacientes deben recibir información sobre:

- Asesoramiento genético
- Riesgo y gestión de las convulsiones prolongadas
- Control previsible de las convulsiones
- Riesgo de SUDEP y accidentes relacionados con las convulsiones
- Resultados y expectativas de desarrollo
- Dispositivos para la detección y diarios de convulsiones
- Trabajadores sociales y recursos
- Grupos de apoyo Dravet
- Atención domiciliaria y apoyo a la familia
- Planes de acción contra las convulsiones
- Consecuencias para la reproducción
- Reducir los factores desencadenantes de las convulsiones

Los equipos multidisciplinares eficaces incluyen:

- Neurólogo o epileptólogo con experiencia en SD
- Enfermera especialista en epilepsia y un trabajador social con experiencia en discapacidades neurológicas
- Genetista o asesor genético
- Dietista con experiencia en dieta cetogénica
- Fisioterapeuta
- Terapeuta ocupacional y del habla
- Especialista en Medicina del Sueño

Las buenas prácticas:

- Dejar que el paciente duerma lo suficiente
- Evitar las temperaturas ambientales elevadas; utilizar un chaleco de refrigeración corporal
- Evitar los baños de alta temperatura
- Utilizar antipiréticos y/o benzodiazepinas de manera profiláctica con la vacunación y la enfermedad
- Utilizar gafas de sol y/o evitar la luz intermitente



¿Podría ser el síndrome de Dravet?



www.dravetfoundation.org

[1] Wu et al 2015. Incidence of Dravet syndrome in a US Population. *Pediatrics* 136, e1310–e1315
[2] Wirrell et al 2022. The International Consensus on Diagnosis and Management of Dravet Syndrome. *Epilepsia*, doi: 10.1111/epi.17274
[3] Li et al 2021. Defining Dravet Syndrome: An essential pre-requisite for precision medicine trials. *Epilepsy Res* 62, 2205-2217
[4] Zuberi et al 2022. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. doi: 10.1111/epi.17239
[5] Selvarajah et al 2021. A Systematic Review of Dravet Syndrome. *Seizure* 87, 39-45
[6] Genton et al 2011. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 52, 44-49
[7] Villas et al 2017. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 74: 81-86
[8] Cooper et al 2016. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 128, 43-47
[9] Brunklaus et al 2012. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 135, 2329-2336
[10] Lim et al. Epilepsy phenotype associated with a chromosome 2q24.3 deletion involving SCN1A: Migrating partial seizures of infancy or atypical Dravet syndrome? *Epilepsy Res*. 2015; 109: 34-39
[11] Hirose et al. SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia*. 2013; 54: 946-952



La genética en el síndrome de Dravet

Las mutaciones en el gen SCN1A se encuentran hasta en el 85% o más de los pacientes diagnosticados clínicamente con el síndrome de Dravet [3,9]. Las mutaciones en SCN1A también pueden encontrarse en tipos de epilepsia menos graves, como la epilepsia generalizada con crisis febriles plus (EGCF+), y en formas más graves de epilepsia como las crisis focales migratorias [9,10], por lo que es necesario realizar correlaciones clínicas precisas [4,11].

Debe considerarse la realización de pruebas genéticas en todos los pacientes con un cuadro clínico sugestivo de SD, incluso en pacientes adolescentes y adultos [2,4,11]. Mientras que la secuenciación simple de SCN1A es apropiada cuando se cumplen todos los criterios clínicos, un panel de genes de epilepsia puede ser preferible para los bebés, cuando la historia clínica es menos clara o cuando hay características atípicas.

Ventajas del diagnóstico precoz

Los especialistas con experiencia en el síndrome de Dravet creen que un diagnóstico más temprano tiene el potencial de mejorar los resultados a largo plazo de los pacientes con un mejor control de las convulsiones y una posible mejora de la cognición. Como mínimo, la realización de pruebas y diagnósticos genéticos tempranos ayuda a evitar las consecuencias negativas del tratamiento con medicamentos contraindicados, como los bloqueadores de los canales de sodio, que exacerban las convulsiones, así como las pruebas innecesarias, costosas y, en ocasiones, invasivas.

Un diagnóstico a cualquier edad puede beneficiar en gran medida al paciente, ayudándole en la selección del tratamiento, las medidas preventivas y guiando a la familia hacia las organizaciones de apoyo al paciente.

Entre los diagnósticos erróneos más comunes se encuentran la epilepsia mioclónica-astática (síndrome de Doose), el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia mioclónica de la infancia, PCDH19- la epilepsia en racimo, y la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (EGCF+) [4,9,10].

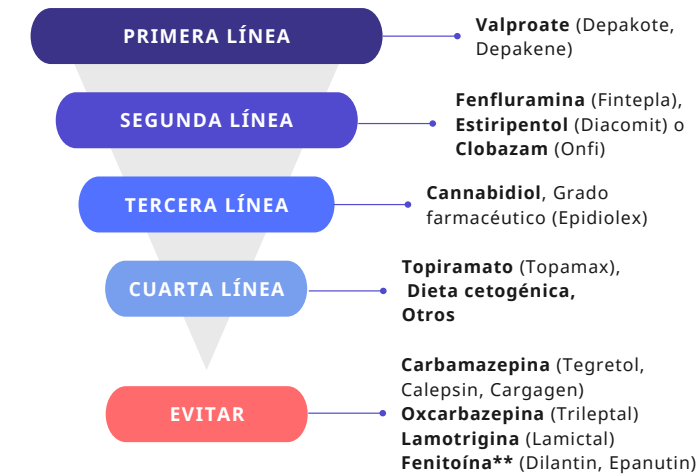
La presentación inicial incluye: [2,4]

- El inicio típico de las convulsiones es entre el 1.er mes y los 20 meses de vida.
- Convulsiones clónicas generalizadas recurrentes, tónico-clónicas focales con progresión a bilateral o hemiclónicas, que son obligatorias para el diagnóstico. Suelen ser prolongadas (>10 min), pero pueden ser más cortas.
- Entre 1,5 y 5 años de edad, pueden aparecer otros tipos de convulsiones, como las mioclónicas, las focales con alteración de la conciencia, las ausencias atípicas y las atónicas, así como el estatus epiléptico no convulsivo (obtundación).
- Las ausencias típicas y los espasmos epilépticos son atípicos.
- La hipertermia, que puede estar asociada a la vacunación o a la enfermedad, desencadena las convulsiones en la mayoría de los pacientes; otros factores desencadenantes pueden ser las luces intermitentes, los patrones visuales, el baño, los cambios de temperatura y el sobreesfuerzo.
- Desarrollo normal y exploración neurológica al inicio.
- RMN normal y hallazgos inespecíficos en el EEG al inicio. La ralentización de fondo es común después de los 2 años de edad.

Presentación en niños mayores y adultos: [5]

- Crisis persistentes, que incluyen crisis convulsivas focales y/o generalizadas y, en muchos casos, crisis mioclónicas, focales, de ausencia atípica y tónicas. El estatus epiléptico recurrente se hace menos frecuente con el tiempo, y puede no verse en la adolescencia y la juventud.
- La hipertermia como desencadenante de convulsiones puede ser menos problemática en la adolescencia y la edad adulta.
- Exacerbación de las crisis con el uso de agentes canal de sodio.
- Discapacidad intelectual que suele ser evidente entre los 18 a los 60 meses de edad.
- Anomalías en el examen neurológico que suelen ser evidentes a la edad de 3 a 4 años y que incluyen la marcha agachada, la hipotonía, la falta de coordinación y el deterioro de la destreza.
- Una resonancia magnética que suele ser normal, pero que puede mostrar una atrofia cerebral y cerebelosa leve y/o una esclerosis del hipocampo.

Fármacos antiepilépticos de mantenimiento [2]



**Fenitoína y Fosfenitoína, aunque no se recomiendan para el uso diario, se utilizan a menudo en el tratamiento de emergencia de convulsiones prolongadas con éxito variable en pacientes con síndrome de Dravet. Se recomienda precaución.

La estimulación del nervio vago puede considerarse tras el fracaso de los fármacos de primera línea; la eficacia es limitada. La cirugía de la epilepsia no está indicada. [2,4]

Fármacos de emergencia [2,4]

- En Casa: Diazepam rectal/intranasal o midazolam bucal/intranasal para pacientes jóvenes; midazolam bucal/intranasal para pacientes de mayor edad. Se debe administrar dentro de los 3 a 5 minutos del inicio de la convulsión a menos que haya una historia reciente de convulsiones prolongadas. En este caso, la medicación debe administrarse al inicio de las convulsiones, con una segunda dosis completa entre los 5 a 10 minutos después de la dosis inicial.
- En el hospital: Las benzodiazepinas como fármaco de primera línea para un paciente que se presenta en el hospital con una convulsión en curso. Se debe administrar una segunda dosis de benzodiazepina si la convulsión persiste, especialmente si el paciente no recibió una dosis de fármaco de rescate en casa. El valproato por vía intravenosa o el levetiracetam son fármacos de segunda línea apropiados, pero los especialistas no se ponen de acuerdo sobre el tratamiento posterior. La fenitoína y la fosfenitoína por vía intravenosa son de utilidad discutida por sus efectos sobre los canales de sodio.