

Caracterización epidemiológica, sintomatológica y principales tratamientos del síndrome de Dravet

Epidemiological, symptomatological characterization and main treatments of Dravet syndrome

Caracterização epidemiológica, sintomatológica e principais tratamentos da síndrome de Dravet

María Cielo Duran Guerrero

maria.duran@est.ucacue.edu.ec
ORCID 0000 – 0003-4898-446X

Juan Carlos Pozo Palacios

juan.pozo@ucacue.edu.ec
ORCID 0000 – 0002-1952-1311

Universidad Católica de Cuenca, Cuenca - Ecuador

RESUMEN

Se estima que el síndrome de Dravet (SD), una encefalopatía epiléptica y del desarrollo grave, y que ocurre en 1/15.700 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 bibliográfica sistemática, en la cual se realizaron búsquedas en bases de datos científicas como Pubmed, Dialnet, Scencedirect, Scielo y Scopus. Un total de 30 artículos fueron utilizados para el Desarrollo de todo el artículo, dentro de los cuales, 12 fueron utilizados en resultados y discusión. Los artículos pasaron por diferentes etapas de filtrado, con el fin de ser considerados pertinentes para este estudio. Los criterios de inclusión fueron que han sido publicados en los últimos 5 años, en idioma inglés y español, entre otros. **Conclusiones.** el síndrome de Dravet se trata de un síndrome poco frecuente, pero con altos porcentajes de mortalidad. La sintomatología está asociada en más del 90% a la presencia del gén SCN1A, convulsiones y dificultades de tipo cognitiva, además En esta investigación, se pudo constatar que los pacientes suelen utilizar una importante variedad de medicamentos, dando como resultado una polifarmacia en su terapia.

Palabras clave: Terapéutica; Diagnóstico; Epilepsia.

ABSTRACT

Dravet syndrome (DS), a severe epileptic and developmental encephalopathy, is estimated to occur in 1/15,700 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.** Describe the treatments used for Dravet Syndrome. **Methodology.** A systematic bibliographic review was carried out, in which searches were carried out in scientific databases such as Pubmed, Dialnet, Scimedirect, Scielo and Scopus. A total of 30 articles were used for the Development of the entire article, among which, 12 were used in results and discussion. The articles went through different stages of filtering, in order to be considered relevant for this study. The inclusion criteria were that they had been published in the last 5 years, in English and Spanish, among others. **Conclusions.** Dravet syndrome is a rare syndrome, but with high mortality rates. The symptoms are associated in more than 90% with the presence of the SCN1A gene, seizures and cognitive difficulties, in addition. In this investigation, it was found that patients usually use a significant variety of medications, resulting in polypharmacy in their therapy.

Keywords: Therapeutics; Diagnosis; Epilepsy.

RESUMO

Estima-se que a síndrome de Dravet (SD), uma encefalopatia epiléptica grave do desenvolvimento, ocorra em 1/15.700 nascidos vivos. É caracterizada por epilepsia farmacorresistente que se apresenta no primeiro ano de vida com convulsões prolongadas acompanhadas de febre ou mudanças de temperatura, muitas vezes de natureza hemiclônica, seguidas de convulsões não provocadas de vários tipos. **Mirar.** Descrever os tratamentos usados para a Síndrome de Dravet. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática, na qual foram realizadas buscas em bases de dados científicas como Pubmed, Dialnet, Scimedirect, Scielo e Scopus. Um total de 30 artigos foram utilizados para o desenvolvimento do artigo completo, dentre os quais, 12 foram utilizados em resultados e discussão. Os artigos passaram por diferentes etapas de filtragem, a fim de serem considerados relevantes para este estudo. Os critérios de inclusão foram terem sido publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e espanhol, entre outros. **Conclusões.** A síndrome de Dravet é uma síndrome rara, mas com altas taxas de mortalidade. Os sintomas estão associados em mais de 90% à presença do gene SCN1A, além de convulsões e dificuldades cognitivas. Nesta investigação, verificou-se que os pacientes costumam usar uma variedade significativa de medicamentos, resultando em polifarmácia em sua terapia.

Palavras chave: Terapêutica; Diagnóstico; Epilepsia.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el síndrome de Dravet (SD), una encefalopatía epiléptica y del desarrollo grave, ocurre en 1/15.700 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. Las pruebas genéticas han revelado variantes patogénicas en el gen SCN1A en el 70-80% (según el autor que se consulte) de los niños con sospecha de SD (1).

El diagnóstico rápido de los pacientes con el grupo más grave de epilepsias, las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EDE), es vital en la actualidad. El síndrome de Dravet, es una de éstas (2). El diagnóstico temprano de esta enfermedad, facilita la optimización de los medicamentos anticonvulsivos e identifica a los pacientes que están listos para los ensayos de terapias de precisión, que tienen la promesa de alterar la trayectoria de este trastorno devastador. Este diagnóstico con frecuencia se retrasa, incluso hasta los 3 años de edad, ya que los médicos son cautelosos al hacerlo (3).

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, a menudo lo que lleva a un retraso en el diagnóstico (4,5). Por lo que, no se debe establecer un diagnóstico de certeza hasta que surjan todas las características clínicas. Esto a menudo significa que se prescriben medicamentos anticonvulsivos incorrectos, lo que provoca la exacerbación de las convulsiones y afecta negativamente al Desarrollo (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 escogidos apropiadamente), y los pacientes a menudo fracasan en lograr un control completo de esto (7,8).

Según la revisión realizada por Chin et al.,(9) el valproato sódico es uno de los medicamentos más empleados como tratamiento de primera línea, también 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 (10). 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 (11).

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. Hay grandes oportunidades en la actualidad para el tratamiento de precisión de SD. 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.

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. 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 hemiclónicas y se asocian con cambios de temperatura como fiebre o cambios de temperatura ambiente (p. ej., cambios de temperatura asociados con el baño) (12).

Los estudios de este tipo en el Ecuador son escasos, pues por lo general este tipo de investigaciones no están al acceso de países en vías de desarrollo, de ahí radica la importancia de realizar una revisión bibliográfica en este sentido, por el impacto de esta problemática en la salud. Con este estudio se analizarán los tipos de tratamientos, epidemiología y sintomatología para el SD en estos pacientes, que serían los beneficiarios directos de esta investigación, aumentando de esta forma el caudal bibliográfico de la entidad académica universitaria.

MÉTODO

La siguiente investigación es una revisión bibliográfica sistemática, sobre tratamiento del Síndrome Dravet, así como la epidemiología y sintomatología del mismo, a partir de artículos de actualidad. 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. 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 se seleccionaron las publicaciones de mayor impacto según los criterios de elegibilidad basado en la metodología PRISMA.

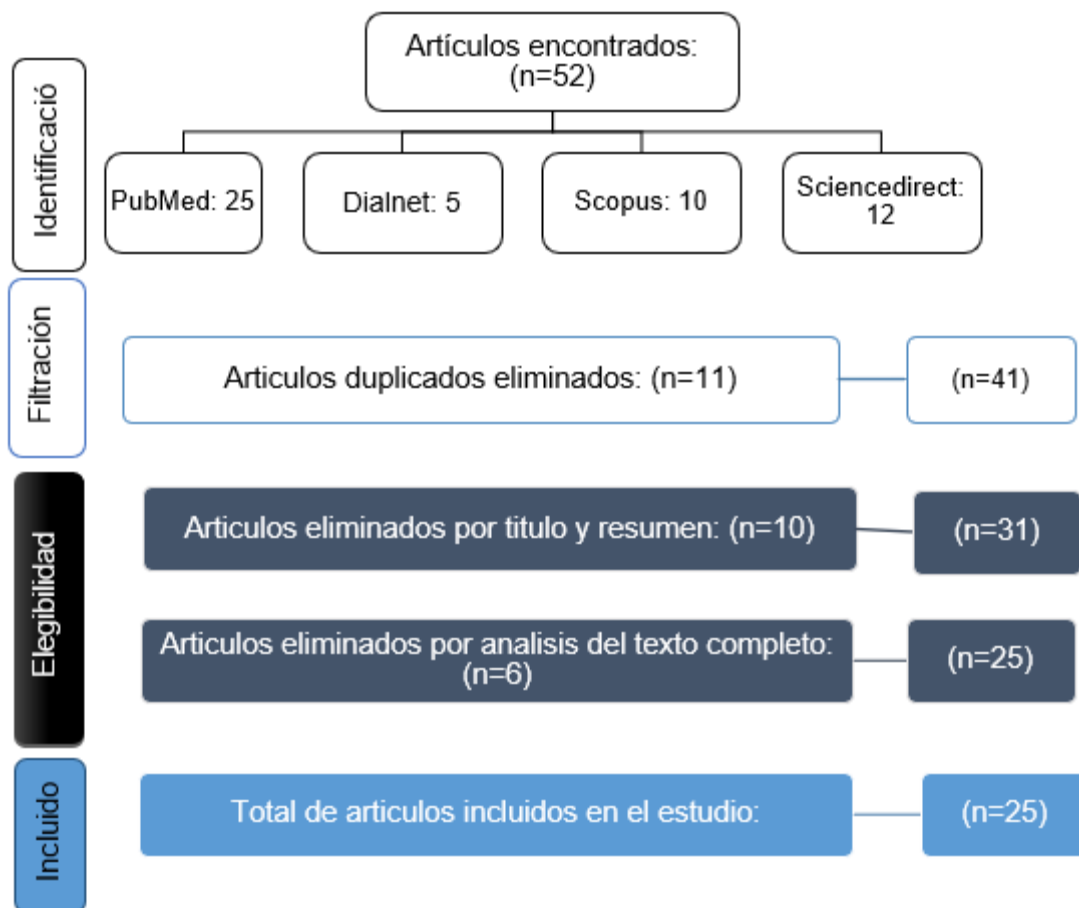
Los criterios de constan en investigaciones editados en los últimos 5 años, artículos científicos de revistas, ubicados en los cuartiles Q1-Q4 de Scimago Journal Rank y Artículos en español e inglés. Por su parte los criterios de exclusión son; Artículos sin acceso abierto o de pago, literatura gris sobre la temática, e investigaciones incompletas.

Tras buscar en las bases de datos electrónicas PubMed, Dialnet, Scopus y Sciencedirect, se encontraron un total de 52 artículos. Luego se eliminaron 11 artículos duplicados, 10 artículos que no cumplieron con los criterios establecidos tras leer el título y el resumen, y 6 artículos más tras un análisis más detallado del texto. Al final, se seleccionaron 25 artículos útiles para la investigación.

Este proceso de selección de artículos es importante para garantizar que solo se incluyan en la investigación aquellos que cumplen con los criterios establecidos y que no se repitan.

De esta manera, se puede asegurar la calidad y la precisión de los resultados obtenidos. Ver figura 1.

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



DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Como ya se ha esbozado el síndrome de Dravet es poco común, sin embargo, devastador. La prevalencia se estima de 1 por cada 20-40 mil niños y viene muchas veces acompañado por sintomatología ligada a crisis epilépticas frecuentes, hiperactividad, trastornos de tipo ortopédico, y un desarrollo cognitivo lento. Se suele manifestar en el primer año de vida (13). Una serie de autores, detallados en la tabla 1, sintetizan brevemente las características epidemiológicas, sintomatológicas y de tratamiento del síndrome de Dravet.

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.	<p>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.</p> <p>Los medicamentos más utilizados fueron el clobazam (68%), ácido valproico (66%), levetiracetam (55%), topiramato (29%), stiripentol (26%) y clonazepam (18%).</p> <p>El 78% necesitaron > 3 fármacos para el control de convulsiones.</p>
Schubert et al., (15) / 2021	Meta-análisis	160 pacientes con sintomatología del síndrome	<p>Se halló prevalencia de 4,7 por cada 100 mil personas. Se encontró un 86% de presencia de convulsiones.</p> <p>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</p>
Bjurulf et al., (16) / 2022	Estudio de Cohorte	55 niños diagnosticados con presencia de SD.	<p>La variante genética del SCN1A fue hallada en casi la totalidad de pacientes (96%). El 60% presentó convulsiones. La prevalencia se halló en 1 entre 45 mil personas.</p> <p>El tratamiento consistió en valproato, benzodiazepinas, levetiracetam, inhibidores de los canales de sodio, topiramato, estiripentol.</p>
Pickrell et al., (17) / 2022	Estudio de cohorte	52 pacientes con sospecha de padecer SD	<p>La prevalencia se halló entre 0,6-1 por cada 100 mil personas.</p> <p>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%).</p>
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	Según la literatura, el cannabidiol fue ligeramente inferior a los otros tres medicamentos anticonvulsivos en términos de

		total de 12 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión	eficacia y seguridad. Por otro lado, el soticlestat, fenfluramina y stiripentol pueden guardar 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 SD es un síndrome potencialmente peligroso, 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 además que tiene un 15% de probabilidades de mortalidad en pacientes que lo padecen (25).

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. 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) halla que más del 53% presentó convulsiones como sintomatología principal. Schubert et al., (15) es quizás el que más porcentaje halla, con un 83% del total de casos.

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 en Strzelczyk et al., (20) en donde la población mayor a los 12 años presentaba dificultades del habla, en detrimento de convulsiones recurrentes.

La presencia del gen SCN1A, según autores, se encuentra en más del 90% de los casos de pacientes con SD. En esta investigación, las cifras soportaron perfectamente la literatura. Así, por ejemplo, Li et al., (18) en un grupo muestral de 209 pacientes, halla que el gen en cuestión está presente en al menos 205 de ellos. 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., (20), encontraron un 4,7 por cada 100mil personas, a la vez que Bjurulf et al., (16), sostiene que la cifra se acerca más a uno por cada 45 mil casos. Berg et al., (24) por su parte, encuentra en un grupo controlado de sospechosos por epilepsia, que la cifra es de 11 de un total de 272 para el 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).

En esta investigación, se pudo constatar que los pacientes suelen utilizar una importante variedad de medicamentos, en muchos casos, más de 3 por paciente. Así se corroboró en el meta-análisis de Wu et al., (19) al igual que el de Pickrell et al., (17) siendo para todos ellos el uso del stiripentol como el más común. Secundado por la carbamazepina, la oxcarbazepina y el ácido valproico.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Dravet es una enfermedad neurológica grave y poco frecuente que se manifiesta principalmente por convulsiones recurrentes durante el primer año de vida y puede afectar el habla y el desarrollo neurológico. A menudo, los síntomas del SD empeoran con el tiempo y pueden incluir problemas de movilidad, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual. Además, muchos pacientes con SD tienen comorbilidades, es decir, tienen otros trastornos o enfermedades asociados.

La prevalencia del SD se estima en un rango de 0,6 a 1,4 casos por cada 100.000 personas. Se ha encontrado que casi todos los pacientes con SD tienen una mutación en el gen SCN1A, que es responsable de producir una proteína llamada canal de sodio tipo 1A. Esta proteína es esencial para el funcionamiento normal de las células nerviosas y su mutación puede afectar gravemente su función.

El tratamiento del SD puede ser difícil y a menudo incluye medicamentos para controlar las convulsiones y mejorar los síntomas. Los medicamentos más 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.

CONFLICTO DE INTERESES.

Ninguno declarado por el autor

FINANCIAMIENTO

Ninguno declarado por el autor

AGRADECIMIENTOS

Ninguno declarado por el autor

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.
2. Isom LL, Knupp KG. Dravet Syndrome: Novel Approaches for the Most Common Genetic Epilepsy. *Neurotherapeutics*. julio de 2021;18(3):1524-34.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
10. Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*. septiembre de 2019;33(9):867-81.
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.
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.

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.
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.
16. Bjurulf B, Reilly C, Sigurdsson GV, Thunström S, Kolbjør S, Hallböök T. Dravet syndrome in children—A population-based study. *Epilepsy Research*. mayo de 2022;182:106922.
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.
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.
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.
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.
21. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaiturai 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.
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.
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.
25. Chilcott E, Díaz JA, Bertram C, Berti M, Karda R. Genetic therapeutic advancements for Dravet Syndrome. *Epilepsy & Behavior*. julio de 2022;132:108741.