



VIVIR CON EPILEPSIA

SÍNDROME SCN8A

Etiología y Base Genética

Manifestaciones Clínicas

Diagnóstico del Síndrome SCN8A

Tratamiento y Manejo Integral

Pronóstico y Calidad de Vida

Investigaciones y Terapias Emergentes

Impacto Familiar y Necesidad de Apoyos

Organizaciones y Redes de Apoyo

ÍNDICE

La información contenida en esta guía tiene carácter educativo y no pretende sustituir el consejo médico. Ante cualquier duda, no deje de consultar con su profesional sanitario.

1. Introducción a los trastornos relacionados con SCN8A	04
2. Etiología y base genética	10
3. Manifestaciones clínicas	14
4. Diagnóstico de los trastornos relacionados con SCN8A	20
5. Tratamiento y manejo integral	22
6. Pronóstico y calidad de vida	28
7. Investigación y terapias emergentes	32
8. Recursos asistenciales, sociales y educativos	34
9. Organización y redes de apoyo	36
10. Referencias bibliográficas	40



Dr. Álvaro Beltrán Corbellini



Dra. Verónica Cid Izquierdo



Dra. Irene Sánchez-Miranda Román

Neurólogos del Programa de Epilepsia del Hospital Ruber Internacional y de la Fundación Iniciativa para las Neurociencias (Madrid)



1. INTRODUCCIÓN A LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON SCN8A

1.1 ¿Qué son los trastornos relacionados con SCN8A?

Los trastornos relacionados con SCN8A engloban un grupo de entidades causadas por alteraciones genéticas en el gen SCN8A, que contiene la información necesaria para fabricar una proteína esencial en el cerebro llamada Nav1.6. Esta proteína actúa como un canal de sodio en las neuronas, permitiendo la transmisión de señales eléctricas en el cerebro de manera adecuada.

Cuando este canal no funciona correctamente debido a determinadas variantes genéticas, se altera el equilibrio normal de la actividad cerebral y las neuronas pueden funcionar de manera inadecuada, lo que puede provocar crisis epilépticas y dificultades en el desarrollo neurológico, entre otras manifestaciones.

Los trastornos relacionados con SCN8A engloban una diversidad amplia de tipos y gravedades de distintas manifestaciones clínicas. Esto significa que:

- ▶ Algunas personas presentan formas más leves con epilepsia controlable y desarrollo neurológico normal o levemente alterado.
- ▶ Otras desarrollan formas más graves con crisis epilépticas frecuentes y refractarias a los fármacos y afectación importante del desarrollo (encefalopatía epiléptica y del desarrollo o EED).
- ▶ Incluso existen personas con alteraciones del desarrollo neurológico sin epilepsia.

Esta variabilidad es una característica importante del síndrome y refleja cómo cada paciente puede tener una evolución diferente.

1.2 Historia y clasificación

Los trastornos relacionados con SCN8A son una entidad relativamente reciente en medicina. Desde que se describió en 2012, ha despertado un gran interés, tanto por su frecuencia dentro de las epilepsias genéticas como por la posibilidad de desarrollar tratamientos dirigidos a su causa.

Actualmente se clasifica dentro de las epilepsias o trastornos del desarrollo de origen genético. Dentro de este espectro, los trastornos relacionados con SCN8A pueden manifestarse de distintas formas, que incluyen (Figura 1):

- ▶ Encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED) grave.
- ▶ Encefalopatía epiléptica y del desarrollo leve-moderada.
- ▶ Epilepsia infantil familiar autolimitada.
- ▶ Trastorno del neurodesarrollo con epilepsia generalizada.
- ▶ Trastorno del neurodesarrollo (leve-moderado) sin epilepsia.

Esta diversidad refleja que el impacto de la variante genética concreta puede ser diferente según cómo afecta al funcionamiento del canal de sodio. Los tres primeros grupos suelen asociarse a ganancias de función del canal de sodio (GoF, “gain of function” en inglés), mientras que las presentaciones clínicas que cursan con epilepsia generalizada con trastorno del neurodesarrollo y los trastornos del neurodesarrollo sin epilepsia se asocian con pérdidas de función del canal de sodio (LoF, “loss of function” en inglés).

En relación con las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED), se trata de un grupo de enfermedades caracterizadas por:

- ▶ Trastorno del desarrollo y epilepsia grave, habitualmente con una causa común (que en muchas ocasiones puede ser genética, pero no exclusivamente).
- ▶ Afectación adicional del desarrollo neurológico influido negativamente por la gravedad de la epilepsia.

Características Clave de 5 Fenotipos Iniciales de SCN8A

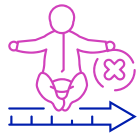
FENOTIPO	INICIO DE LAS CRISIS EPILEPTICAS	RETRASO DEL DESARROLLO	TIPOS DE CRISIS EPILEPTICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	AUSENCIA DE CRISIS EPILEPTICAS	PRONÓSTICO SIN CONVULSIONES
						
DEE Severa	0-6 meses	0-6 meses	Focal, Generalizadas, Espasmos Infantiles	Movilidad, Cognición y Visión Funcionales Limitadas, No Verbal, No Puede Comer por Boca	Raramente / Nunca	Cambio Limitado a Deterioro
DEE Intermedia / Moderada	4-12 meses	5-24 meses	Focal, Generalizadas	Retraso en Habilidades Motoras y Lenguaje, Algo de lenguaje de comprensión	A Veces	Cambio Limitado a Mejora
SeL(F)IE	6 meses		Focal	Trastorno del Movimiento	Alrededor de 1 Año	Mejora Significativa
NDD con / Epilepsia Generalizada	24-48 meses	12-60 meses	Ausencia, Tónico-Clónicas Generalizadas	Retraso en el Lenguaje, Algo de lenguaje de comprensión	Algunas / La Mayor Parte del Tiempo	Cambio Limitado a Mejora
NDD con/sin Epilepsia	N/A	12-36 meses	N/A	Retraso en Habilidades Motoras y Lenguaje, Algo de lenguaje de comprensión, Rasgos Autistas	N/A	Cambio Limitado a Mejora

Figura 1: Modificado de SCN8A Alliance (www.scn8aalliance.org) y basado en el Consenso de Diagnósticos, Fenotipos y Tratamiento de la Epilepsia y/o los Trastornos del Neurodesarrollo relacionados con SCN8A (Conecker G et al., Epilepsia, 2024). DEE: encefalopatía epiléptica y del desarrollo. SeL(F)IE: epilepsia infantil familiar autolimitada. NDD: trastorno del neurodesarrollo.

1.3 Importancia clínica

Aunque se trata de una enfermedad rara, los trastornos relacionados con SCN8A son una de las causas más frecuentes de epilepsia monogénica en la infancia. Se han identificado cientos de pacientes en todo el mundo, y probablemente existan más casos sin diagnosticar.

Su relevancia clínica se debe a varios factores:



Suele comenzar en los primeros meses o años de vida.



A menudo asocia alteraciones del desarrollo.



Puede provocar crisis epilépticas difíciles de controlar (resistentes al tratamiento).



Puede conllevar manifestaciones clínicas graves y requerir un abordaje especializado y multidisciplinar.

Además, el conocimiento de la causa genética tiene implicaciones importantes:

- ▶ Permite confirmar el diagnóstico.
- ▶ Ayuda a orientar el tratamiento hacia abordajes más específicos que pueden modificar el pronóstico.
- ▶ Facilita el asesoramiento genético a las familias.



2. ETIOLOGÍA Y BASE GENÉTICA

2.1 Función del gen SCN8A

Los genes son segmentos de ADN que contienen la información para construir proteínas a partir de la unión de moléculas más pequeñas llamadas aminoácidos. Las proteínas, entre otras moléculas, son necesarias para un correcto funcionamiento celular. **SCN8A es un gen que codifica la síntesis de una proteína llamada Nav 1.6.** Esta proteína es un canal de sodio que se expresa en la membrana de las neuronas del cerebro y del cual depende el paso del ion sodio desde fuera hacia dentro de las neuronas. Una correcta regulación del flujo de sodio a través de la membrana neuronal es esencial para un correcto funcionamiento cerebral.

Así pues, los **trastornos relacionados con SCN8A tienen un origen genético.** En la mayoría de ocasiones, una variante genética concreta en la estructura de ADN del gen lleva finalmente a la sustitución de un aminoácido por otro dentro de la proteína, lo cual conduce a un mal funcionamiento de este canal de sodio y a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, que consisten principalmente en epilepsia y trastorno del neurodesarrollo, entre otras, con diversa gravedad. Estas variantes genéticas que alteran el canal pueden provocar una ganancia de función o una pérdida de función del mismo. Es importante tratar de establecer si la variante genética de un paciente conduce hacia una ganancia o hacia una pérdida de la función del canal, lo cual se puede tratar de dilucidar mediante los síntomas del paciente o las características de la variante, entre otros métodos. Dependiendo del tipo de disfunción, los síntomas, **los tratamientos y el pronóstico pueden variar entre un paciente y otro**, como se tratará en apartados posteriores.

En este contexto, en general, en la mayoría de ocasiones el concepto de “origen genético” no quiere decir que el paciente “haya heredado la enfermedad de sus progenitores”. Por el contrario, durante el desarrollo embrionario de cada individuo pueden originarse un determinado número de variantes genéticas, las cuales, según los genes afectados, en un pequeño porcentaje de personas puede dar lugar a una enfermedad, como en este caso son los trastornos relacionados con SCN8A. En un porcentaje menor de casos, el paciente sí puede haber heredado la variante genética en SCN8A causante de enfermedad de alguno de sus progenitores, los cuales podrían incluso no presentar síntomas o presentarlos con diversa gravedad.

Cuando una variante está presente en un individuo y no está presente en sus padres, se denomina variante *de novo*. En caso contrario, se trata de una variante heredada. En general, cuando se concluye que lo más probable es que una determinada variante genética de lugar a una enfermedad, se denomina variante *patogénica* o *probablemente patogénica*. Por el contrario, cuando se concluye que lo más probable es que no de lugar a una enfermedad, se denomina variante *benigna* o *probablemente benigna*. Finalmente, cuando no existe suficiente evidencia para concluir si una determinante variante podría dar lugar o no a una enfermedad, se denomina variante de *significado incierto*.

En cuanto al patrón de herencia de la enfermedad, los trastornos relacionados con SCN8A presentan un patrón de herencia mendeliana **autosómica dominante**. De cada gen presentamos dos copias (conocidas como *alelos*), una de origen materno y otra de origen paterno. El patrón de herencia descrito en este contexto, entre otras consideraciones, quiere decir que

únicamente hace falta tener una de las dos copias del gen afectas para desarrollar la enfermedad. A una variante genética que únicamente está presente en uno de los dos alelos del gen se la conoce como variante en *heterocigosis*.

De esta forma, el riesgo para los hermanos del paciente de presentar la enfermedad depende del estado de sus progenitores. Si uno de los progenitores presenta la misma variante que la detectada en el paciente, la probabilidad de que sus hermanos la hereden es del 50%. Si por el contrario, la variante del paciente no se detecta en ninguno de sus progenitores (variante *de novo*), la probabilidad de herencia en los hermanos del paciente es muy baja, pero no nula, pues podrían darse situaciones más complejas como un mosaicismo parental cuya detección presenta limitaciones técnicas con los métodos rutinarios. En este contexto, la planificación familiar requiere consejo genético profesional.

Las descritas anteriormente se tratan de consideraciones generales en relación con un conocimiento básico de la enfermedad y no sustituyen la evaluación por profesionales de la genética médica. La interpretación de los resultados de un estudio genético y el consejo genético son procesos complejos que requieren atención especializada.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas principales de los trastornos relacionados con SCN8A son las crisis epilépticas, el trastorno del neurodesarrollo y la discapacidad intelectual, y otras manifestaciones que pueden implicar otras regiones del organismo, como el sistema digestivo, entre otros. Estas manifestaciones pueden ser comunes a otras epilepsias o trastornos del desarrollo de origen genético.

No obstante, las debidas a trastornos relacionados con SCN8A pueden presentar algunas particularidades, como su edad de aparición y su historia natural, los tipos más frecuentes de crisis y desencadenantes particulares de las mismas (cambios de temperatura, fiebre o excitación, en algunos casos), la afectación de algunos procesos regulados por el sistema nervioso autónomo (disautonomía) o los problemas visuales de origen cerebral. Además, no todos los pacientes con trastornos relacionados con SCN8A presentarán todas las manifestaciones y su gravedad y evolución pueden variar considerablemente entre los mismos.

Las manifestaciones clínicas surgen en última instancia de la alteración genética. Sin embargo, una epilepsia grave podría contribuir de forma independiente a una mayor gravedad del trastorno del desarrollo de forma independiente.

3.1 Síntomas neurológicos

Uno de los rasgos principales de los trastornos relacionados con SCN8A es la combinación de crisis epilépticas y alteración del neurodesarrollo.

3.2 Epilepsia

Así, aunque no siempre están presentes, las crisis epilépticas son uno de los signos más característicos de los trastornos relacionados con SCN8A. En un gran grupo de pacientes pueden llegar a ser frecuentes y difíciles de controlar.

Edad de inicio:

- ▶ Frecuentemente en el primer año de vida, aunque también puede aparecer más tarde.
- ▶ En muchos casos alrededor de los primeros meses de vida.

En cuanto a las crisis, pueden ser de distintos tipos, incluso el mismo paciente puede presentar varios tipos, entre otros:

- ▶ Crisis focales, que cursan con diferentes síntomas neurológicos según la región cerebral de la que se originen, con o sin alteración del nivel de consciencia.
- ▶ Crisis bilaterales tónico-clónicas, que se inician con una contracción brusca de la musculatura (fase tónica), acompañada de dificultad para respirar, cambio de coloración en la piel y sonidos guturales, seguido movimientos convulsivos de las extremidades (fase clónica).
- ▶ Espasmos epilépticos, que se caracterizan por una flexión o extensión brusca de la musculatura axial (tronco, cuello) y/o extremidades, muy breve, y que frecuentemente ocurren agrupados al despertar.

- ▶ Crisis tónicas, en las que presentan una contracción muscular sostenida que produce rigidez generalizada, sin movimientos clónicos.
- ▶ Crisis clónicas, que consisten en sacudidas rítmicas de las extremidades.
- ▶ Crisis mioclónicas, que se caracterizan por sacudidas más breves, arrítmicas y asíncronas.
- ▶ Ausencias, en las que suelen presentar detención del comportamiento y cambio de la expresión facial durante unos segundos.

Además, algunos estudios muestran que ciertos tipos de variantes genéticas se asocian a patrones específicos de crisis (por ejemplo, inicio más precoz o tipos concretos de epilepsia).



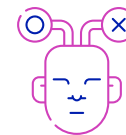
3.3 Trastorno del desarrollo

En algunos casos, el desarrollo neurológico inicial puede ser aparentemente normal, y las dificultades aparecen tras el inicio de las crisis epilépticas o de forma progresiva. En otros casos también podrían observarse pérdida de habilidades ya adquiridas. Dentro del trastorno del desarrollo, se pueden observar principalmente manifestaciones cognitivas, conductuales y motoras.



Alteraciones cognitivas:

- ▶ Discapacidad intelectual en grado variable.
- ▶ Problemas de atención.
- ▶ Dificultades en el lenguaje y la comunicación.
- ▶ Trastorno del aprendizaje.



Alteraciones conductuales:

- ▶ Problemas del control de impulsos o agresividad.
- ▶ Irritabilidad o dificultad en la gestión emocional.
- ▶ Trastornos del espectro autista o dificultad en la interacción social.



Alteraciones motoras:

- ▶ Alteraciones del tono muscular.
- ▶ Problemas para caminar o mantener la postura.
- ▶ Problemas de coordinación (ataxia).
- ▶ Trastornos del movimiento (temblor, distonía, discinesia y otros movimientos involuntarios)

3.4 Otras manifestaciones asociadas

Además de las manifestaciones descritas, pueden aparecer otros problemas asociados igualmente importantes, como:

- ▶ **Trastornos del sueño:** insomnio o excesiva somnolencia.
- ▶ **Problemas de alimentación:** dificultades para tragar con riesgo de aspiración, bajo peso.
- ▶ **Alteraciones gastrointestinales:** estreñimiento, diarrea, reflujo gastroesofágico.
- ▶ **Problemas visuales de origen cerebral.**
- ▶ **Alteraciones del patrón respiratorio (apnea, taquipnea) y dificultades para regular su temperatura corporal.**
- ▶ **Problemas osteomusculares.**



4. DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON SCN8A

4.1 Sospecha clínica temprana

Habitualmente, el proceso diagnóstico se inicia tras la detección de manifestaciones clínicas que sugieran un trastorno del desarrollo y/o una epilepsia de probable origen genético (frecuentemente varios tipos de crisis epilépticas de inicio en los primeros años de vida), difíciles de controlar con medicación habitual.

4.2 Proceso de evaluación diagnóstica

El diagnóstico requiere una evaluación completa que incluya una historia clínica detallada (entrevista médica y exploración física), además de pruebas complementarias como:

- ▶ **Video-electroencefalograma (VEEG):** permite analizar la actividad eléctrica cerebral y detectar crisis epilépticas.
- ▶ **Resonancia magnética (RM) cerebral:** se utiliza para descartar otras causas estructurales, puede ser normal en muchos casos.

Además, entre otras pruebas complementarias, los estudios neuropsicológicos son importantes en relación con la caracterización del perfil de desarrollo y discapacidad de los pacientes, contribuyendo a un entendimiento global de la fisiopatología de la enfermedad, a una identificación más precisa de las áreas deficitarias y a un abordaje terapéutico más eficaz. Todas estas evaluaciones ayudan a caracterizar la enfermedad, pero no confirman por sí solas el diagnóstico del trastorno relacionado con SCN8A.

4.3 Estudio genético

Más allá de las manifestaciones clínicas, al tratarse de un trastorno de origen genético específico, el diagnóstico definitivo de los trastornos relacionados con SCN8A se realiza mediante estudios genéticos que permitan identificar variantes patogénicas en el gen SCN8A.

Las técnicas más utilizadas son:

- ▶ **Paneles de genes asociados a epilepsia.**
- ▶ **Secuenciación del exoma.**
- ▶ **Secuenciación del genoma.**

Las dos primeras son técnicas cada vez más implantadas en la práctica clínica habitual, mientras que la secuenciación del genoma se trata de una técnica cuya implantación rutinaria aún es incipiente y sigue perteneciendo más al ámbito de investigación.

4.4 Importancia del diagnóstico precoz

El diagnóstico temprano tiene un impacto fundamental en la vida del paciente y su familia porque permite:

- | | |
|--|--|
| ▶ Iniciar tratamientos adecuados de forma precoz y acceso a ensayos clínicos. | ▶ Planificar el seguimiento médico |
| ▶ Evitar terapias menos eficaces. | ▶ Ofrecer asesoramiento genético. |
| ▶ Acceder a programas de atención temprana. | ▶ Dar información y apoyo a la familia. |

Todas ellas son actuaciones que pueden conducir a un mejor pronóstico funcional del paciente.

5. TRATAMIENTO Y MANEJO INTEGRAL

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, existen diversas vías posibles. En primer lugar, es necesario mencionar que, aunque se están realizando investigaciones al respecto (como se tratará en apartados posteriores), actualmente no existe un tratamiento curativo que corrija la alteración genética que da lugar a la enfermedad.

En este contexto, los esfuerzos en la práctica clínica habitual se dirigen a tratar las manifestaciones de la enfermedad ya mencionadas con estrategias no farmacológicas y farmacológicas (tratamiento sintomático). Entre estas, sí existen algunos abordajes más específicos con mayor eficacia para estos trastornos en comparación con otras aproximaciones.



5.1 Tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas

El tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas debe ser individualizado, ya que depende de la forma de presentación de la epilepsia y de la sospecha de que la alteración genética produzca una ganancia o una pérdida de función del canal de sodio:

- ▶ En aquellos pacientes con encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED) y pacientes con epilepsia infantil familiar autolimitada, con crisis desde los primeros meses de vida, la sospecha con mayor probabilidad es que la alteración genética conduzca a una ganancia de función del canal. Por tanto, en este escenario, los tratamientos de elección suelen ser los fármacos bloqueantes de los canales de sodio. Dentro de este grupo existen diferentes fármacos que se diferencian entre ellos en el modo de disminuir la función de los canales de sodio, entre otros mecanismos de acción adicionales. En muchas ocasiones, se requerirán combinaciones de fármacos de este grupo con mecanismos de acción complementarios a dosis moderadas-altas.
- ▶ En aquellos pacientes con una presentación clínica como trastorno del neurodesarrollo con epilepsia generalizada, la sospecha más probable es que se trate de una pérdida de función del canal, por lo que los fármacos bloqueantes de canales de sodio podrían agravar la epilepsia, prefiriéndose utilizar otro tipo de fármacos, entre ellos algunos de amplio espectro con mecanismo de acción múltiple (GABAérgico, inhibición de la excitación mediada por glutamato) o algunos inhibidores selectivos de los canales de calcio.

Otros fármacos y estrategias terapéuticas también pueden ser útiles en determinadas circunstancias. En este sentido están disponibles fármacos serotoninérgicos o cannabinoides, entre otros, y otras estrategias como la dieta cetogénica o algunas técnicas de neuromodulación. Además, es muy importante establecer un plan de actuación ante las crisis, con el uso de tratamiento de rescate puntual si es necesario, evitando los desencadenantes claros si los hubiere. Todas estas se tratan de líneas generales en cuanto al tratamiento farmacológico de la epilepsia; no obstante, la toma de decisiones terapéuticas es un proceso complejo, individualizado y que requiere de evaluación por profesionales especializados.

5.2 Abordaje del trastorno del desarrollo y otras manifestaciones

El abordaje de los diversos aspectos del trastorno del desarrollo se realiza principalmente a través de un manejo óptimo de la epilepsia (por las razones explicadas en apartados anteriores) y mediante estrategias no farmacológicas. En algunas ocasiones, especialmente ante trastornos de la atención, de la conducta o del sueño graves, existen además abordajes farmacológicos que pueden ser beneficiosos.

En cuanto a estas estrategias no farmacológicas, son fundamentales una escolarización adecuada, neuropsicología, logopedia, fisioterapia y terapia ocupacional. El objetivo final de todas estas intervenciones es la consecución de la máxima independencia funcional dentro de las posibilidades de cada paciente y una mejora de la calidad de vida global del paciente y su familia.

Entre otras medidas de soporte fundamentales se encuentran, si fuesen necesarias y dependiendo de la gravedad de cada paciente, un correcto manejo del estreñimiento, una alimentación adaptada a los problemas de deglución (valorando la implantación de una sonda de gastrostomía) o terapia respiratoria (valorando la necesidad de soporte respiratorio).

5.3 Manejo multidisciplinar del paciente

De esta forma, el cuidado integral de los pacientes implicará un manejo multidisciplinar por diferentes especialistas:

- ▶ **Pediatría y medicina de familia.**
- ▶ **Enfermería especializada.**
- ▶ **Neurología, para el manejo de la epilepsia, el trastorno del desarrollo y otras manifestaciones neurológicas.**
- ▶ **Psicología, logopedia, fisioterapia y terapia ocupacional.**
- ▶ **Gastroenterología, para evaluación y manejo de disfagia, reflujo gastroesofágico o trastornos del ritmo intestinal.**
- ▶ **Rehabilitación y Traumatología.**
- ▶ **Cardiología.**
- ▶ **Trabajo social, en cuanto a la facilitación de recursos administrativos, logísticos y otro tipo de apoyos al paciente y su familia.**

5.4 Acompañamiento y recursos para familiares y cuidadores

Tanto los médicos como el resto de especialistas deben tener un papel activo en el acompañamiento a los familiares de los pacientes, resolviendo sus dudas, ofreciendo apoyo psicológico y proporcionándoles recursos que les ayuden en el cuidado. La sobrecarga y el cambio en la vida de los cuidadores principales puede llegar a ser un problema frecuente y de gravedad, por el que es necesario informarse y consultar. Como se tratará posteriormente, el papel de las asociaciones de pacientes y grupos de apoyo a las familias es imprescindible en este y otros sentidos.



6. PRONÓSTICO Y CALIDAD DE VIDA

6.1 Evolución clínica y factores pronósticos

El pronóstico es muy variable dependiendo de la presentación clínica, por lo que el manejo de estos pacientes debe ser siempre individualizado. En la mayoría de ocasiones, no se trata de una enfermedad progresiva cuyas manifestaciones empeoren gradualmente a pesar de los tratamientos, aunque pueden existir complicaciones intercurrentes. No obstante, los pacientes requerirán con frecuencia seguimiento y medicación durante toda su vida.

Por un lado, en cuanto al control de las crisis:

- ▶ En aquellos pacientes con encefalopatía epiléptica y del desarrollo grave puede ser difícil alcanzar el control total de todos los tipos de crisis a pesar de utilizar combinaciones de fármacos a dosis altas. En ocasiones, el objetivo no debe ser la libertad de crisis, sino evitar en la medida de lo posible las crisis graves con mayor riesgo de complicaciones asociadas, a la vez que se minimizan los efectos secundarios de la medicación.
- ▶ Otras formas de presentación clínica pueden responder con mayor efectividad a las medicaciones anticrisis adecuadas.

Por otro lado, el trastorno del neurodesarrollo implica diferentes grados de discapacidad intelectual, trastorno del lenguaje, trastornos de conducta y motores, cuya evolución es muy heterogénea: desde formas graves que se manifiestan incluso antes del inicio de las crisis hasta formas leves con mejoría progresiva con las terapias adecuadas.

Un control óptimo de la epilepsia y del trastorno del desarrollo dentro de las posibilidades de cada paciente puede contribuir a disminuir el riesgo de complicaciones graves de la enfermedad o fallecimiento en relación con diversas causas, como eventos cardio-vasculares, el fallecimiento súbito inesperado en epilepsia (SUDEP), neumonías u otras complicaciones respiratorias o accidentes. Además de reducir el riesgo de complicaciones, como se ha mencionado anteriormente, uno de los objetivos principales del tratamiento es conseguir el mayor grado de independencia posible y la mayor calidad de vida en cada persona.

En cuanto al SUDEP (por sus siglas en inglés, Sudden Unexpected Death in Epilepsy), se trata del fallecimiento repentino y no esperado en una persona con epilepsia que no se atribuye a causas directas claramente identificables, como por ejemplo un evento cardio-vascular documentado o un traumatismo, entre otros. El SUDEP tiene relación con alteraciones del ritmo respiratorio y del ritmo cardíaco, especialmente en relación con la presencia de crisis bilaterales tónico-clónicas muy frecuentes. Se trata de una complicación poco frecuente cuyo riesgo se puede disminuir de forma notable a través de un control óptimo de este tipo de crisis en cada persona.



6.2 Calidad de vida de paciente y familiares

Uno de los objetivos fundamentales del manejo de los pacientes con trastornos relacionados con SCN8A es garantizar que alcancen la mayor calidad de vida posible, para lo cual se debe:

- ▶ Individualizar el tratamiento, buscando un equilibrio entre efectividad y efectos secundarios.
- ▶ Garantizar el acceso a terapias de apoyo (fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional y respiratoria, entre otras).
- ▶ Fomentar su autonomía dentro de las posibilidades de cada paciente.

Es primordial también ofrecer apoyo a los cuidadores, así como informar de los recursos sociales disponibles que puedan servir de ayuda.



7. INVESTIGACIÓN Y TERAPIAS EMERGENTES

Como se ha tratado en apartados anteriores, las enfermedades como los trastornos relacionados con SCN8A podrían presentar dos vías de tratamiento. En primer lugar, podría existir la vía de tratar la causa de la enfermedad, es decir, la corrección de la alteración genética inicial que lleva a la cadena de eventos que finalmente ocasionan los síntomas. Este tipo de tratamientos se aplicarían con intención de modificar el curso de la enfermedad o incluso, en el futuro, con intención curativa. En este sentido, no existe actualmente un tratamiento de este tipo disponible y aplicable en humanos en la práctica clínica cotidiana. Tampoco existen aún ensayos clínicos en curso en humanos que estén aplicando este tipo de tratamientos en pacientes afectos.

No obstante, sí existen terapias con intención modificadora del curso de la enfermedad en desarrollo avanzado en animales, por lo que podría esperarse el comienzo de su uso en ensayos clínicos en humanos en un futuro a medio plazo. Existen varios grupos de investigación trabajando en estas líneas terapéuticas, siendo los principales los grupos de Michael Hammer (University of Arizona, EEUU), Miriam Meisler (University of Michigan, EEUU), Madeleine Oudin (Tufts University, Medford, EEUU) y Manoj Patel (University of Virginia, EEUU).

Por otro lado, existe la vía de tratar los síntomas de la enfermedad, como la epilepsia y el trastorno del neurodesarrollo, entre otros. En este ámbito existen abordajes no farmacológicos y abordajes farmacológicos. En relación con los abordajes farmacológicos, es necesario tratar de predecir si la variante genética del paciente produce una ganancia o una pérdida de función del canal, pues la elección de algunos tratamientos depende de ello.

Fármacos con un perfil más selectivo en el bloqueo de determinados canales de sodio, como Nav1.2 y Nav1.6, se encuentran en ensayo clínico (NCT05818553) en varios centros de EEUU y Europa en fases avanzadas de desarrollo para trastornos relacionados con ganancias de función de SCN8A y SCN2A, con resultados en seguridad y en eficacia prometedores.

Además, en cuanto al tratamiento de los síntomas de la enfermedad (especialmente la epilepsia), existen ensayos clínicos más amplios dirigidos a pacientes con encefalopatías epilépticas y del desarrollo o epilepsia focal refractaria de los cuales las personas con trastornos relacionados con SCN8A se podrían igualmente beneficiar. En este sentido, es conveniente preguntar por estas opciones al neurólogo o neuróloga de referencia del paciente.

Por último, e igualmente importante, más allá de la investigación en nuevas líneas terapéuticas como objetivo principal, existen numerosas líneas de trabajo activas por parte de diversos grupos nacionales e internacionales en relación con otros aspectos de la enfermedad. En este contexto, se investiga cómo las alteraciones genéticas conducen finalmente a las manifestaciones de la enfermedad (etiología y fisiopatología, correlación genotipo-fenotipo), cómo predecir si una determinada variante genética causa una ganancia o una pérdida de función del canal, cómo es la historia natural de la enfermedad hasta la edad adulta y su pronóstico, o cuáles son las necesidades principales de las familias con miembros afectados y las connotaciones para los cuidadores principales, entre otros aspectos. El entendimiento detallado de todas estas dimensiones contribuirá igualmente a un conocimiento más profundo de la enfermedad y, finalmente, a avances terapéuticos.

8. RECURSOS ASISTENCIALES, SOCIALES Y EDUCATIVOS

Los trastornos relacionados con SCN8A son una enfermedad rara para la que el seguimiento y tratamiento de los pacientes requiere especialización. Actualmente existen unidades de epilepsia especializadas en el diagnóstico y manejo integral de este tipo de enfermedades, por lo que es fundamental derivar a los pacientes a estos centros para garantizar la mejor atención sanitaria posible.

En cuanto a los recursos sociales, económicos y educativos disponibles se encuentran:

- ▶ Reconocimiento de discapacidad y dependencia, lo cual permite acceder a beneficios fiscales, ayudas económicas para adaptaciones de viviendas o contratar asistencia personal en domicilio, y subsidios por reducción de jornada laboral.
- ▶ Atención temprana, que incluye intervenciones como estimulación, fisioterapia, psicomotricidad, logopedia, psicoterapia/psicología, trabajo social y apoyo familiar, desde los primeros años de vida.
- ▶ Becas para alumnos con necesidades específicas de apoyo educativo, así como adaptaciones metodológicas que apoyen la inclusión escolar y favorezcan la autonomía.
- ▶ Asociaciones de pacientes, que son indispensables para determinadas funciones, como se presenta a continuación.



9. ORGANIZACIÓN Y REDES DE APOYO

Las asociaciones de pacientes son organizaciones compuestas principalmente por familias con miembros afectados por la enfermedad, además de personal científico y médico. Estas entidades presentan funciones fundamentales en relación con el apoyo y el acompañamiento a pacientes y familias, información y educación sobre la enfermedad, representación de los pacientes ante instituciones públicas y privadas, orientación sobre recursos y servicios, promoción de la investigación sobre la enfermedad en colaboración con otras entidades, y como punto de conexión entre paciente, familias, profesionales sanitarios e investigadores. En conjunto, las asociaciones de pacientes pueden influir en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, influir en políticas sanitarias y, finalmente, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En relación con los trastornos relacionados con SCN8A, en España existe la asociación SCN8A España (www.scn8a.es), que incluye familias procedentes del territorio nacional y de varios países hispanohablantes, siendo muy activa en todos los puntos principales mencionados con anterioridad. Además, existen asociaciones similares en varios países europeos, incluyendo finalmente una federación europea (SCN8A European Federation), una asociación estadounidense The Cute Syndrome Foundation, (www.thecutesyndrome.com) y la International SCN8A Alliance (www.scn8aalliance.org). Esta última entidad lidera un proyecto de alianza global de las organizaciones de pacientes unidas en la búsqueda de tratamientos modificadores de la enfermedad para los trastornos relacionados con SCN8A.

Los trastornos relacionados con SCN8A se comenzaron a describir como enfermedad a partir del año 2012. En el momento actual se dispone de correlaciones genotipo-fenotipo establecidas, descripciones específicas de las manifestaciones clínicas, información sobre la historia natural y el pronóstico, unidades de manejo especializadas, tratamientos específicos en ensayo y tratamientos modificadores de la enfermedad en desarrollo preclínico. Estos avances se han producido gracias, en buena parte, a la labor de las asociaciones de pacientes en colaboración con grupos médicos y de investigación de varias regiones del mundo. La labor conjunta de la SCN8A European Federation y las asociaciones estadounidenses ha llevado además a un programa de financiación de grupos de investigación en SCN8A a nivel mundial, la SCN8A grant (www.scn8agrants.org).

Además, más allá de las asociaciones de pacientes específicas para los trastornos relacionados con SCN8A, existen múltiples organizaciones y asociaciones de pacientes con epilepsia a nivel nacional e internacional con funciones similares. Existe una federación de estas asociaciones llamada Federación Española de Epilepsia (www.fedeepilepsia.com).



9.2 Sobre SCN8A España

SCN8A España nació en febrero de 2022. Agrupa a familias de España y Latinoamérica.

MISIÓN DE LA ASOCIACIÓN:

- ▶ Encontrar familias y acompañarlas desde el diagnóstico.
- ▶ Dar visibilidad a esta enfermedad rara y hacer partícipes a las familias de los avances que surjan en su conocimiento y tratamiento.
- ▶ Promover la investigación científica, poniendo en contacto a familias, profesionales médicos e investigadores.
- ▶ Estar en contacto y trabajar de forma colaborativa con otras asociaciones SCN8A a nivel internacional.

QUÉ OFRECE:

- ▶ Apoyo entre familias: conexión con quienes viven lo mismo.
- ▶ Información actualizada sobre nuevos tratamientos farmacológicos, terapias modificadoras, ensayos clínicos.
- ▶ Orientación al tratamiento.
- ▶ Acompañamiento en los primeros pasos: guías y jornadas, eventos, encuentros.



Escanea el código QR y accede a su web

En la web de SCN8A España encontrarás información sobre la enfermedad, recursos para familias y noticias de la asociación.



Entidades colaboradoras



10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCN8A Research Consortium. A research roadmap for SCN8A-related disorders: addressing knowledge gaps and aligning research priorities across stakeholders. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Aug 19;20(1):444. doi: 10.1186/s13023-025-03672-w. PMID: 40830973; PMCID: PMC12366098.
2. Magielski JH, Cohen S, Kaufman MC, et al. Deciphering the Natural History of SCN8A-Related Disorders. *Neurology.* 2025 May 13;104(9):e213533. doi: 10.1212/WNL.000000000000213533. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40228184; PMCID: PMC11998016.
3. Conecker G, Hecker J, Hammer MF. Patient leadership and partnerships accelerate therapies for SCN8A and other developmental and epileptic encephalopathies. *Ther Adv Rare Dis.* 2025 Feb 20;6:26330040241252449. doi: 10.1177/26330040241252449.
4. Conecker G, Xia MY, Hecker J, et al. Global modified Delphi consensus on diagnosis, phenotypes, and treatment of SCN8A-related epilepsy and/or neurodevelopmental disorders. *Epilepsia.* 2024 Aug;65(8):2322-2338. doi: 10.1111/epi.17992. Epub 2024 May 27. PMID: 38802994.
5. Conecker G, Xia MY, Hecker J, et al. Global modified-Delphi consensus on comorbidities and prognosis of SCN8A-related epilepsy and/or neurodevelopmental disorders. *Epilepsia.* 2024 Aug;65(8):2308-2321. doi: 10.1111/epi.17991. Epub 2024 May 27. PMID: 38802989.
6. Hammer MF, Xia M, Schreiber JM. SCN8A-Related Epilepsy and/or Neurodevelopmental Disorders. 2016 Aug 25 [updated 2023 Apr 6]. In: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
7. Johannesen KM, Liu Y, Koko M, et al. Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain.* 2022 Sep 14;145(9):2991-3009. doi: 10.1093/brain/awab321. PMID: 34431999; PMCID: PMC10147326.
8. Talwar D, Hammer MF. SCN8A Epilepsy, Developmental Encephalopathy, and Related Disorders. *Pediatr Neurol.* 2021 Sep;122:76-83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.06.011.
9. Gardella E, Møller RS. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3:S77-S85. doi: 10.1111/epi.16319.
10. Hammer MF, Xia M, Schreiber JM. SCN8A-Related Epilepsy and/or Neurodevelopmental Disorders. 2016 Aug 25. In: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
11. SCN8A Alliance. Apoyo para hermanos y familias [Internet]. SCN8A Alliance. Disponible en: <https://scn8aalliance.org/es/family-sibling-support/>.
12. International SCN8A Alliance. SCN8A care [Internet]. SCN8A Alliance; 2024. Disponible en: <https://scn8aalliance.org/scn8a-care/>.

GUÍA VIVIR CON
EPILEPSIA
www.vivirconepilepsia.com



UCBCares®

¿Tienes alguna duda? Llámanos
800 099 684 (Teléfono gratuito desde España)
+34 915 700 649
UCBCares.ES@ucb.com
<https://ucbcares.es/>