CORTICOSTEROIDES VS DOSIS BAJAS DE ADRENOCORTICOTROPINA EN EL TRATAMIENTO DE ESPASMOS INFANTILES. REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Agosto de 2013

CORTICOSTEROIDES VS DOSIS BAJAS DE ADRENOCORTICOTROPINA EN EL TRATAMIENTO DE ESPASMOS INFANTILES. REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA

Dra. Yazmín Astrid Rodríguez Calderón

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en Pediatría

Asesor Temático

Dr. Juan Carlos Pérez

Asesor Metodológico

Dr. Andrés Jagua

Universidad del Rosario

Bogotá D.C., Agosto de 2013

Yazmín Astrid Rodríguez Calderón

Médico Cirujano

Estudiante especialización Pediatría

Universidad del Rosario

Yazroca90@hotmail.com

Instituciones Participantes

Universidad del Rosario

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

"La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

Dedicatoria

A mi familia por su apoyo incondicional y a mis pacientes por su constante enseñanza.

Agradecimientos

En primer lugar a Dios y a mi familia por su apoyo y confianza, a mis tutores temático y metodológico por la asesoría y tiempo brindado, a mis pacientes que han sido mis constantes maestros y a mis docentes por todos sus valiosos aportes en mi formación profesional.

Lista de Siglas

EI Espasmos infantiles

ACTH Adrenocorticotropina

CET Complejo de esclerosis tuberosa

EEG Electroencefalograma

REM Movimientos oculares rápidos

RMN Resonancia Magnética Nuclear

RME Resonancia Magnética Espectroscópica

PET-FDG Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa

IV Intravenosa

OR Odds Ratio

IC Intervalo de confianza

Tabla de Contenido

RESUMEN……..12

ABSTRAC……13

1. Introducción 15

2. Planteamiento del problema..... 16

3. Justificación 17

4. Marco teórico..... 18

4.1 Generalidades 18

4.2 Epidemiología 19

4.3 Etiología 19

4.4 Fisiopatología 21

4.5 Diagnóstico 22

4.6 Tratamiento 27

5. Objetivos 31

5.1 Objetivo general 31

5.2 Objetivos específicos 31

6. Metodología 32

6.1 Criterios para la inclusión de los estudios..... 32

6.1.1 Tipos de estudios..... 32

6.1.2 Tipos de participantes..... 32

6.1.3 Tipos de intervenciones 33

6.2 Búsqueda de la evidencia científica 33

6.2.1 Bases de datos..... 33

6.2.2 Búsqueda a través de otras bases de datos..... 34

6.2.3 Palabras clave y estrategias de búsqueda..... 34

6.3 Recolección y análisis de la información..... 36

6.3.1 Identificación de los estudios..... 36

6.3.2. Manejo de los estudios 36
6.3.3 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia 36
6.3.4 Variables 37
6.3.5 Análisis de la información 37
6.3.6 Efecto del tratamiento 38
6.3.7 Sesgo de publicación 38
6.4 Criterios de exclusión 38
6.5 Consideraciones éticas 39
7. Cronograma……40
8. Presupuesto……..…41
9. Organigrama……...42
10. Resultados 43
10.1 Búsqueda de la evidencia científica 43
10.2 Identificación de los estudios 43
10.2.1 Estudios incluidos 43
10.2.2 Estudios excluidos 48
10.3 Análisis de calidad 49
10.4 Efecto del tratamiento 50
10.4.1 Dexametasona pulsátil VS ACTH 50
10.4.2 Prednisona vs ACTH 53
10.4.3 Prednisolona vs ACTH 56
11. Discusión 61
11.1 Búsqueda de la información 61
11.2 Calidad metodológica y riesgo de sesgos 61
11.3 Uso de corticosteroides en el manejo de los EI 62
11.4 Limitaciones de la revisión sistemática 63
12. Conclusiones y recomendaciones 64
13. Bibliografía 66
14. Anexos 72

Lista de Tablas

Tabla 1. *Diagnósticos etiológicos diferenciales de EI.……23*

Tabla 2.*Mediciones de seguridad sugeridas en el tratamiento con ACTH y vigabatrin…..*26

Tabla 3. *Cronograma.……*39

Tabla 4. *Presupuesto.……*40

Tabla 5. *Resultados de la búsqueda de evidencia.……42*

Tabla 6. *Características de identificación de los estudios incluidos.……43*

Tabla 7. *Características de los estudios de cohorte.……44*

Tabla 8. *Características del ensayo clínico incluido.……46*

Tabla 9. *Estudios excluidos.……46*

Tabla 10. *Calidad metodológica de los estudios incluidos*.....47

Lista de Figuras

Figura 1. *El perfil etiológico del Síndrome de West.*……21

Figura 2. *Hipsarritmia. Grabación digital de un niño de 6 meses de edad.*……..…….....*23*

Figura 3. *Organigrama.*……41

Figura 4. *Diagrama de flujo de la revisión sistemática.*……..……41

Figura 5. *Dexametasona pulsátil vs ACTH, desenlace desaparición de la hipsarritmia en EEG.*……..…..47

Figura 6. *Dexametasona pulsátil vs ACTH, desenlace no hipsarritmia pero con actividad epileptiforme en el EEG.*……..48

Figura 7. *Dexametasona pulsátil vs ACTH, desenlace sin mejoría en el electroencefalograma.*……49

Figura 8. *Dexametasona vs ACTH, desenlace cambios en la frecuencia de las convulsiones.*……..50

Figura 9. *Prednisona vs ACTH, desenlace respuesta al tratamiento-mejoría en los espasmos.*……..55

Figura 10. *Prednisona vs ACTH, desenlace mejoría en los espasmos-segunda línea de tratamiento.*……..56

Figura 11. *Prednisolona vs ACTH, desenlace disminución de la frecuencia de los espasmos en 50% o más.*……..57

Figura 12. *Prednisolona vs ACTH, desenlace cesación de los espasmos.……..…..…57*

Figura 13. *Prednisolona vs ACTH, desenlace efectos sobre el electroencefalograma.……58*

Figura 14. *Reacciones adversas con los tratamientos.……..60*

Antecedentes: El tratamiento de los espasmos infantiles generalmente se realiza con ACTH a pesar de perfil de efectos secundarios y el alto costo financiero. Se ha propuesto el uso de los corticoides como primera línea de tratamiento para la enfermedad, no obstante no existe certeza sobre la eficacia de este esquema.

Objetivos: Evaluar la eficacia del uso de los corticoides comparados con la ACTH como primera línea de tratamiento en el manejo de pacientes con espasmos infantiles.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda se efectuó en las bases de datos Pubmed, Embase, Ovid, LiLaCs y en el registro de ensayos clínicos de Estados Unidos. Se incluyeron estudios en portugués, ingles y español, no se fijo límite de tiempo para la publicación. Se realizó un análisis de riesgo de sesgo y de calidad de la evidencia utilizando el programa GRADEPRO. Se estimaron OR y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Se incluyeron 4 estudios, un ensayo clínico y tres estudios de cohorte retrospectiva. Dos estudios aportaron evidencia de calidad moderada y alta. No se encontraron diferencias en la eficacia a corto plazo entre el uso de los corticoides y la ACTH sobre desenlaces clínicos o electroencefalográficos. No se encontraron estudios de seguridad a largo plazo. La seguridad a corto plazo no mostró diferencias.

Conclusiones: Es muy probable que el uso de los corticoides como primera línea de tratamiento puedan reemplazar el uso de la ACTH, se requiere estudios de seguridad a largo plazo. La decisión de su uso rutinario debería estar basada en un análisis de costo efectividad y bajo la mirada del balance riesgo/beneficio.

Palabras clave (MeSH): Espasmos infantiles, corticoides, adrenocorticotropina, revisión sistemática como tópico.

Background: The treatment of infantile spasms usually performed with ACTH despite side effect profile and the high financial cost. It has been proposed the use of corticosteroids as first-line treatment for the disease, although there is uncertainty about the effectiveness of this scheme.

Objectives: To evaluate the efficacy of corticosteroids compared with ACTH as first-line treatment in the management of patients with infantile spasms.

Methodology: We conducted a systematic review of the literature. The search was conducted in the databases Pubmed, Embase, Ovid, LILACS and the registration of clinical trials in the United States. We included studies in Portuguese, English and Spanish, no fixed time limit for publication. An analysis of risk of bias and quality of evidence using the program GRADEPRO. OR were estimated and their confidence intervals at 95%.

Results: We included four studies, clinical trials and three retrospective cohort studies. Two studies provided evidence of moderate and high quality. No differences were found in the short-term efficacy between the use of corticosteroids and ACTH on clinical outcomes or EEG. No studies of long-term safety. The short-term safety showed no difference.

Conclusions: It is likely that the use of corticosteroids as first-line treatment can replace the use of ACTH, safety studies required long term. The routine use decision should be based on an analysis of cost-effectiveness and under the gaze of the risk / benefit balance.

Keywords (MeSH): Infantile spasms, corticosteroids, ACTH, topically systematic review**.**

1. Introducción

Los espasmos infantiles (EI), principal manifestación del síndrome de West, nombre otorgado en mención de su primer descriptor en el año 1841, se refieren a un tipo de encefalopatía epiléptica que constituye una forma de epilepsia de la infancia temprana a menudo catastrófica. Es caracterizado por un tipo único de crisis epiléptica, los espasmos infantiles, los cuales pueden presentarse con un componente flexor, extensor o mixtos; un patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG) y una detención o regresión en el desarrollo psicomotor.

El diagnóstico y el tratamiento de esta entidad siguen siendo complejos. Se han realizado publicaciones basadas en la evidencia buscando consensos que optimicen los resultados de los pacientes que la padecen. En el año 2012 la Academia Americana de Neurología y el comité de práctica de la Sociedad de Neurología Infantil reunieron sus recomendaciones en una guía actualizada, sin embargo aún surgen dudas acerca de la mejor opción para el manejo de estos pacientes. El objetivo del tratamiento de los EI es controlar las crisis, normalizar el EEG y optimizar el desarrollo neurológico. Dado que esta patología es poco sensible a los medicamentos anticonvulsivos de uso convencional, tiene un tratamiento de espectro limitado que incluye tradicionalmente la adrenocorticotropina (ACTH), el vigabatrin y los corticosteroides. Hay consenso en cuanto a la eficacia de la ACTH como terapia de primera línea para los EI y en la guía mencionada, se asienta que la evidencia sugiere que la ACTH a bajas dosis es probablemente tan eficaz como a dosis altas para el tratamiento a corto plazo. Aunque es claro que los corticosteroides no tienen igual eficacia que la ACTH a dosis altas, no existe la misma claridad de la significancia de esta diferencia al compararlo con ACTH a dosis bajas, que como se señalaba, parece ser tan eficaz como los otros esquemas.

2. Planteamiento del problema

Los espasmos infantiles (Síndrome de West) constituyen un cuadro de encefalopatía epiléptica, caracterizada por un único tipo de crisis epilépticas, los característicos espasmos flexores, extensores o mixtos, asociado a un EEG interictal con un patrón conocido como hipsarritmia y alteraciones en el desarrollo psicomotor (1, 2). La incidencia de EI varía de 2 a 3,5 casos por cada 10.000 nacidos vivos, con un pico de presentación entre los 3 y 7 meses de edad (3).

El tratamiento de esta entidad es todo un reto para el especialista dado que no se encuentra una respuesta favorable con los anticonvulsivantes de uso convencional. Es clara la eficacia de la ACTH como terapia de primera línea y en las recientes recomendaciones basadas en la evidencia de la Academia Americana de Neurología y el comité de práctica de la Sociedad de Neurología Infantil, se señala que la ACTH a bajas dosis es probablemente tan eficaz como a dosis altas para el tratamiento a corto plazo de esta patología (4), así mismo, hay evidencia sobre la superioridad de la ACTH a dosis altas en comparación con los corticosteroides (5, 6), sin embargo, no es claro que esta diferencia sea significativa, al compararlos con ACTH a dosis bajas, que como se señalaba, parece ser tan eficaz como los otros esquemas de dosificación.

A través de esta revisión sistemática de la literatura se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son los corticosteroides tan eficaces como la ACTH a dosis bajas, pudiendo ser una alternativa de primera línea en el tratamiento de los espasmos infantiles?

3. Justificación

Los EI configuran un síndrome epiléptico en el contexto de una encefalopatía epiléptica, que puede llevar a resultados catastróficos en los niños que la padecen; adicionalmente, su manejo se hace difícil al no mostrar una adecuada respuesta a los anticonvulsivantes convencionales y aunque existe consenso sobre el uso de ACTH como manejo de primera línea, con evidencia que muestra que esquemas de dosis bajas son similares en eficacia a los de dosis altas, teniendo en cuenta las dificultades que acompañan la administración de ACTH como son el costo y la vía (Intramuscular), existe la necesidad de investigar sistemáticamente la eficacia de los corticosteroides en el tratamiento de los EI, específicamente en comparación con ACTH a dosis bajas.

Los resultados presentados en este trabajo pueden ayudar a despejar dudas clínicas sobre el uso de corticosteroides en el manejo de EI además de abrir la posibilidad de continuar trabajos de investigación que evalúen otros aspectos relacionados con el uso de los corticosteroides para esta indicación.

4. Marco teórico

4.1 Generalidades

Los espasmos infantiles, también conocidos como síndrome de West, haciendo acotación a su primer descriptor en 1841 (William James West), son un tipo de encefalopatía epiléptica específica de la infancia temprana, muy reconocida por que a menudo lleva a resultados catastróficos (2, 7). Tiene una presentación clínica característica, cursa con una fase de contracción inicial seguida de una fase tónica sostenida, de esta manera, los niños presentan un movimiento flexor-extensor que compromete el tronco y las extremidades, de corta duración (aproximadamente 1 segundo) y con frecuencia ocurren en racimos, afecta ambos lados del cuerpo, aunque puede haber asimetría (6, 8). Asociado, el electroencefalograma característicamente muestra un patrón interictal conocido como hipsarritmia y con gran frecuencia el inicio de los espasmos se asocia con regresión del desarrollo neurológico (9, 10).

A pesar que esta entidad fue descrita hace mas de 170 años, aun hay dificultades con su diagnostico, evaluación y manejo, evolucionando a cuadros epilépticos refractarios como el síndrome de Lennox-Gastaut hasta en un 15 a 20% de los casos (11), pobre desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual, así como otras alteraciones neuropsiquiátricas, específicamente trastornos del espectro autista. Estos resultados pueden ser impactados positivamente por un diagnostico y manejo precoz, especialmente para los pacientes con EI criptogénicos. Las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas. Actualmente, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el vigabatrin son los tratamientos de primera línea

disponibles, sin embargo estos agentes no son eficaces en todos los casos persistiendo la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas (2, 12, 13).

4.2 Epidemiología

La incidencia de los EI es muy similar entre los diferentes estudios de varias regiones del mundo, varía de 2 - 3,5% por cada 10.000 nacidos vivos (2, 14). El 90% de los casos se presenta en el primer año de vida, con un pico de presentación entre los 3 a 7 meses de edad y, aunque el inicio después de los 18 meses de edad es poco frecuente, se han informado casos de inicio tan tardío como a los 4 años de edad. Se presenta más frecuentemente en el género masculino que en el femenino con una relación 60:40, sin predominio de grupos étnicos específicos (2, 3).

El resultado a largo plazo de los pacientes con EI no era muy conocido ya que los estudios se limitaban a corto tiempo de seguimiento (15). La prevalencia estimada de vida de los pacientes con EI a los 10 años de edad es de 1,5 a 2 por cada 10.000 niños (16, 17). Un estudio de seguimiento a largo plazo (20 – 30 años o hasta la muerte) reportó que un tercio de los pacientes fallecieron antes de los 3 años de edad y la causa más común de este resultado fue la infecciosa; en cuanto al resultado intelectual, este fue encontrado normal o ligeramente alterado en un cuarto de los pacientes quienes completaron su educación en centros de educación regular o especiales para niños intelectualmente limitados (15).

4.3 Etiología

Las causas de los EI pueden ser variadas y generalmente se clasifican en prenatales, perinatales o postnatales dependiendo del momento en que ocurra la lesión cerebral, aunque hay un número de pacientes en los que no se encuentra una causa determinada ni evidencia de lesión cerebral previa.

Las causas prenatales son las más frecuentes, representado el 30 – 45% de los casos (18), dentro de estas, la displasia cortical es la etiología identificable más común, constituyendo más del 30% de los casos (18, 19), el complejo de esclerosis tuberosa (CET) abarca el 10 – 30%, así mismo, la neurofibromatosis tipo 1, otro síndrome neurocutáneo, con frecuencia se asocia a espasmos infantiles. Las anomalías cromosómicas representan el 13% de la etiología prenatal, dentro de los cuales el síndrome de Down es el más frecuente. En este grupo también se incluye la encefalopatía hipóxico isquémica (18).

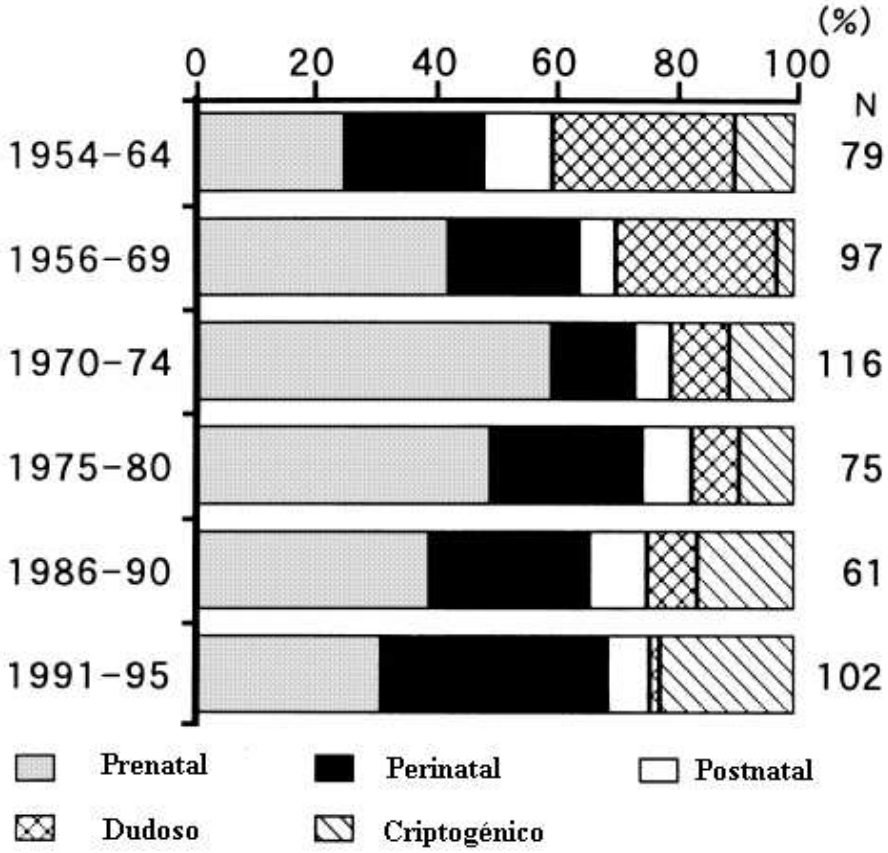
El grupo de etiología perinatal es el segundo más frecuente, comprendiendo el 14 al 25% de los casos aunque algunos estudios reportan un porcentaje creciente por un aumento de la incidencia de bajo peso al nacer (18).

Las causas postnatales incluyen los traumas, infecciones, tumores e insultos hipóxico isquémicos (2, 20).

Otra forma de clasificación etiológica divide a los espasmos infantiles en dos grupos: sintomático y criptogénicos. El primero, que ocurre en un 60% (en pacientes vivos) a 90% (en análisis neuropatológicos de autopsias) de los casos (21), tienen una causa definida de retraso del desarrollo antes de la aparición de los espasmos, a diferencia del segundo, presente en un 10 a 40% de los casos (19), en donde no se identifica una causa clara y el desarrollo psicomotor es normal antes de la aparición de los espasmos. Con el paso del tiempo, el número de casos sintomáticos se ha incrementado debido al avance en las técnicas de diagnóstico tanto de neuroimágenes como metabólico y genético. Las formas idiopáticas, dado que no tienen una causa subyacente diferente a una posible predisposición hereditaria, no se reconocen dentro de este síndrome en la clasificación internacional actual

(14, 18). Algunas investigaciones anteriores incluyen un grupo dudoso compuesto por aquellos pacientes con retardo mental previo en el que los exámenes no arrojaron ninguna conclusión etiológica (22, 23). (Figura 1).

Figura 1. *El perfil etiológico del Síndrome de West.*



Fuente: K. Watanabe. West syndrome: etiological and prognostic aspects. Brain & Development 1998 20:1–8

4.4 Fisiopatología

Aun hay poco conocimiento sobre la fisiopatología de los EI y sus causas aparentes son altamente variables (24). Esto ha hecho que se considere la posible existencia de un

mecanismo común mediante el cual todas las causas convergen y resultan en los episodios de espasmos (25). Los modelos animales proponen una causa especifica de los EI, como la pérdida de interneuronas (modelo del ratón ARX) o una vía fisiopatológica común subyacente a todas las causas (26); existe una hipótesis en la que un mecanismo común en todas las etiologías provoca un aumento en la liberación activa de mediadores de estrés en el cerebro, especialmente de hormona liberadora de corticotropina (HLC) en las regiones límbicas y tallo cerebral de estos niños (27). La ACTH suprime la síntesis de HLC lo que podría explicar la respuesta al tratamiento con esta hormona (21, 27, 29). Otros modelos animales se centran en la pérdida de la inhibición, de esta manera, el mecanismo propuesto para la eficacia del vigabatrin se basa en su efecto como inhibidor irreversible del acido γ-aminobutírico transaminasa (21). Debido a sus múltiples etiologías, el desarrollo de un modelo de los EI es un gran reto y el número de causas sugiere que puede haber vías comunes implicadas (2, 22).

4.5 Diagnóstico

La evaluación diagnostica comienza con la historia clínica y el examen físico completo (11, 29). La observación por parte de los padres o personal médico de los fenómenos ictales caracterizados por sacudidas axiales simétricas o asimétricas de grupos musculares flexores, extensores o mixtos, deben hacer sospechar esta entidad y dirigir la evaluación clínica. La semiología puede variar significativamente dependiendo de los grupos musculares que se vean comprometidos, la intensidad de la contracción y la posición del paciente durante los episodios (2). Los espasmos pueden ser sutiles, cortos y repentinos, incluyendo tenues movimientos de la cabeza o rotaciones tónicas oculares que pueden mostrar una frecuencia muy variable y fácilmente pueden pasar desapercibidos (11, 21). Típicamente, los espasmos implican contracciones cortas y simétricas de la musculatura del cuello, tronco y extremidades de hasta 5 segundos de duración (14, 21). En la mayoría de

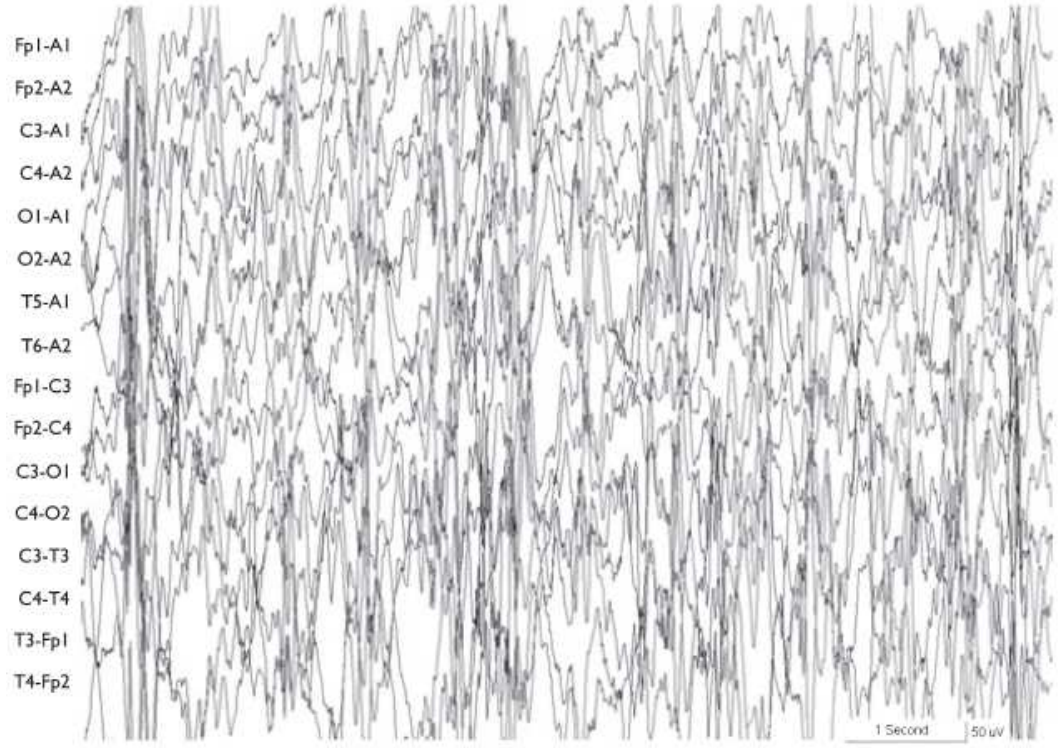
los casos hay un componente fásico inicial que dura de 1 a 2 segundos, seguido de una contracción tónica menos intensa pero generalmente mas sostenida que puede durar hasta 10 segundos, aunque en algunos puede estar ausente. El número de espasmos varía desde tan pocos como 2 a tantos como más de 100 (21).

Además de los espasmos ya descritos, la definición de EI incluye la presencia de un patrón EEG especifico tipo hipsarritmia y regresión del desarrollo psicomotor; incluso un registro de EEG corto puede confirmar el diagnostico, aunque ante la sospecha de EI, se recomienda realizar una video telemetría prolongada que incluya tiempo de vigilia y sueño (21, 30). Los EEG interictales son caracterizados por hipsarritmia así como actividad caótica, no rítmica, asincrónica, desorganizada, picos de alto voltaje y actividad de onda lenta (Figura 2) (2, 21, 31). El patrón hipsarrítmico es más frecuente en las fases 2/3 del sueño no-REM, seguido de despertar y excitación (21, 31, 32), sin embargo, los pacientes con hipsarritmia a menudo tienen muy reducido el periodo no-REM del sueño, lo que puede sumar dificultades para el reconocimiento de este patrón en EEG cortos (33), aunque si un trazado de 24 horas no se encuentra disponible, uno de 2 a 4 horas que incluya periodo de vigilia y sueño puede ser suficiente (11, 21). Si la hipsarritmia o espasmos no ocurren en la video telemetría realizada, y los eventos ictales se siguen presentando en casa, el EEG se debe repetir en 1 semana o según criterio médico (21). Una vez que los espasmos y el EEG hipsarrítmico han sido documentados, la evaluación clínica se debe enfocar a determinar la causa (2, 21).

El diagnóstico etiológico es muy importante, ya que su determinación permitirá ofrecer una terapia especifica (11, 31), por ejemplo, en el caso de un paciente con EI y CET, es probable que se escoja el vigabatrin como terapia de primera línea, mientras que en los paciente con EI criptogénicos o sintomáticos sin CET, probablemente la ACTH será la

primera elección, así mismo, los pacientes con malformaciones cerebrales del desarrollo cortical pueden ser candidatos a intervención quirúrgica si no se observa respuesta temprana a los medicamentos administrados(2).

Figura 2. *Hipsarritmia. Grabación digital de un niño de 6 meses de edad*



Fuente: Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, Gaillard WD, Gibson PA, Holmes GL, Nordl DR, et al. Infantile spasm: A U.S. consensus report. Epilepsia. 2010 Oct; 51(10):2175-89.

La resonancia magnética nuclear (RMN) se recomienda para ayudar en el diagnóstico etiológico de los pacientes con EI ya que puede identificar diferentes malformaciones del desarrollo cortical; la resonancia magnética espectroscópica (RME) puede ser útil para identificar niños con algunos errores innatos del metabolismo (2). La realización temprana de las imágenes es de suma importancia y ante no respuesta al tratamiento o ante un curso inesperado según el diagnostico etiológico que se esté manejando, así como en los casos en

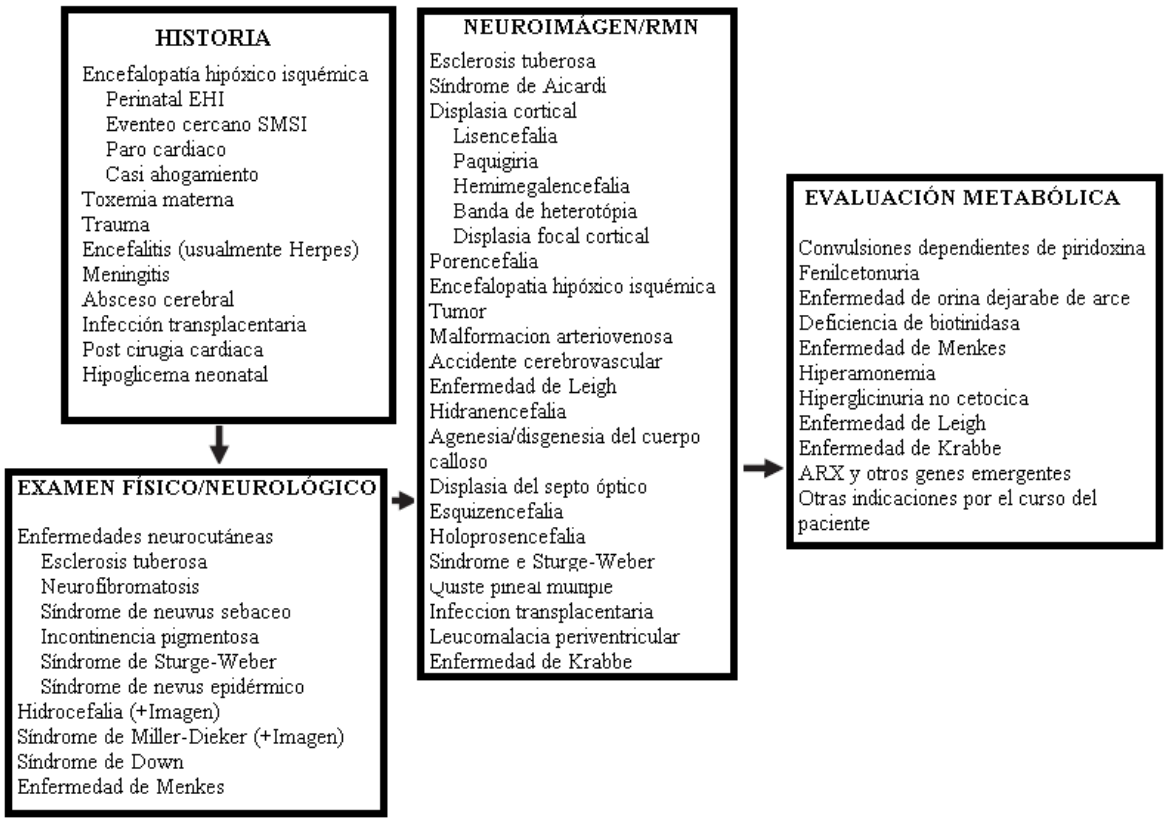
los que se observe deterioro clínico, se recomienda repetir la imágen (33), ya que por ejemplo, en niños con displasia focal cortical, puede no detectarse alteración en imágenes tempranas y sólo aparecen con la mielinización hacia la edad de 24 a 30 meses (34). La tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) se debe realizar cuando se están considerando las opciones quirúrgicas o cuando hay evidencia que sugiera la búsqueda de pruebas de focalidad a pesar de una RMN normal (34). Idealmente, la RMN se debe obtener antes de iniciar terapia ya que tanto ACTH como el vigabatrin, pueden causar anormalidades transitorias que puedan dar lugar a falsas interpretaciones, sin embargo, si la RMN se retrasa ya sea por no disponibilidad inmediata o necesidad de anestesia, esto no debe ser causa de demora en la iniciación del manejo y las imágenes se pueden obtener en etapas posteriores (2).

Al finalizar los estudios clínicos e imagenológicos, aproximadamente el 70% de los pacientes tenderán un diagnostico etiológico establecido sin haber tenido necesidad de realizar extensas pruebas metabólicas, ahorrando de esta manera tiempo y costos (Tabla 1). Del restante 30% de los pacientes, es probable que en menos del 50% se establezca una etiología metabólica y el resto será incluido dentro del grupo de etiología criptogénica, sin embargo, antes de esto, se deben considerar causas potencialmente tratables y reversibles de EI (2, 6).

En los niños sin diagnóstico etiológico determinado después de realizar una adecuada historia clínica, examen físico y neurológico y estudios como EEG y RMN cerebral, se debe considerara realizar evaluaciones adicionales que, según las circunstancia individuales, pueden incluir: desafío con piridoxina, ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en suero, determinación de biotinidasa, punción lumbar para determinar

neurotransmisores, ácido láctico, aminoácidos y metabolitos del ácido fólico, glucosa, glicina y estudios cromosómicos en liquido cefalorraquídeo.

Tabla 1. *Diagnósticos etiológicos diferenciales de EI.*



EHI: Encefalopatía hipóxico isaquémica; SMSI: Síndrome de muerte subita infantil

Fuente: Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, Gaillard WD, Gibson PA, Holmes GL, Nordl DR, et al. Infantile spasm: A U.S. consensus report. Epilepsia. 2010 Oct; 51(10):2175-89.

Otras pruebas pueden irse sugiriendo según el curso del paciente y los resultados obtenidos. En los países como el nuestro, en los que no se realizan rutinariamente pruebas para detectar trastornos metabólicos como la fenilcetonuria, puede ser necesario un estudio metabólico completo. Pruebas para trastornos cromosómicos o mutaciones genéticas poco

comunes como ARX en hombres o CDLX5 en mujeres, se pueden considerar si hay características que los sugieran (2).

4.6 Tratamiento

Para poder hablar de efectividad del tratamiento en los EI, este debe producir tanto el cese de los espasmos, como la normalización del EEG en los casos de EI criptogénicos y la resolución de la hipsarritmia en el EEG en los casos de EI sintomáticos (2, 6), esperándose una respuesta total o nula según sea el caso, en lugar de una gradual, lo que se ha relacionado con mejores efectos en el desarrollo cognitivo, así como con la menor progresión a otros trastornos convulsivos (2, 5, 6).

En el año 2004 la Academia Americana de Neurología y la Sociedad de neurología infantil publicaron los parámetros de práctica para el tratamiento médico de los EI, dentro de estos se concluyó que la ACTH y el Vigabatrin son probablemente eficaces para el tratamiento a corto plazo, del mismo modo que este último lo es para el tratamiento de los niños con CET presentada sola o en conjunto con EI, esta última conclusión se baso en dos estudios clase III (34, 35), donde se evidenció el cese de los espasmos en un lapso de 2 – 3 semanas en el 57% de los pacientes tratados con vigabatrín y una tasa de respuesta global del 100% en ambos estudios. A esta fecha, los datos fueron insuficientes para recomendar otros fármacos antiepilépticos, dieta cetogénica, piridoxina o inmunoglobulina IV para el tratamiento a corto plazo de los espasmos infantiles (2, 6). En el año 2012 las mismas entidades científicas realizaron una actualización de las recomendaciones basadas en una extensa revisión de la literatura, para abordar preguntas para las que, en el momento de las anteriores publicaciones, los datos aun eran insuficientes, básicamente, se revisaron las

siguientes cinco cuestiones: ACTH vs vigabatrin en el tratamiento a corto plazo de los EI, el papel de la dieta cetogénica o antiepilépticos convencionales en el manejo de los EI, la relación del éxito del tratamiento a corto plazo con la mejoría a largo plazo de los resultados en el desarrollo neurológico o disminución de la incidencia de epilepsia y corticoides vs ACTH en el tratamiento a corto plazo de los EI(4), incógnitas que se irán desarrollando en el texto a continuación.

Hay consenso de la eficacia de la ACTH como terapia de primera línea para los EI, con una tasa de respuesta que oscila en los diferentes ensayos clínicos entre el 42 y 87% (32, 36). Dentro de Estados Unidos se usa ACTH natural mientras que fuera de este país la tetracosactida, un compuesto sintético de ACTH, tiene el protagonismo (21). Hasta la publicación del año 2004 mencionada anteriormente, no había pruebas suficientes para definir con precisión la dosis óptima de ACTH y la duración del tratamiento (6), sin embargo en el años 2012, la Academia Americana de Neurología y la Sociedad de neurología infantil revisaron la evidencia disponible sobre este tema, concluyendo que la ACTH en dosis bajas (20 -30 UI) se debe considerar como una alternativa a la ACTH en dosis alta (150 UI/m2) en el tratamiento de los EI; así mismo los esquemas de corta duración (aproximadamente 2 semanas) siguen siendo preferidos (4), ya que estos podrían evitar los principales efectos secundarios asociados al tratamiento como son irritabilidad, aumento del apetito que lleva a aumento de peso y características cushingoides (37), otros menos frecuentes pero de gran importancia son la hipopotasemia y la hipertensión así como eventos infecciosos secundarios a la inmunosupresión, glucosuria y alteraciones metabólicas (21, 38). La ACTH seguida de un tratamiento a largo plazo con glucocorticoides en altas dosis en pacientes con EI se ha asociado con la reducción de densidad mineral ósea en el futuro por lo que estos pacientes se beneficiarían de una dieta

con alto contenido de calcio y niveles adecuados de vitamina D así como de ejercicio físico (39). En todos los casos, se deben tomar paraclínicos y realizar un examen físico completo previo el inicio del medicamento (Tabla 2); es de gran importancia estar atentos ante cualquier indicio de enfermedad infecciosa, momento en el que es urgente la valoración por parte del personal médico. Las vacunas vivas se deben evitar durante los 6 meses siguientes a la suspensión de la terapia. Igualmente, es importante vigilar una posible hipofunción suprarrenal y niveles bajos de cortisol, ya que la ACTH puede suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en ocasiones, en los que los pacientes experimenten situaciones de estrés, es posible que se requiera la utilización de hidrocortisona (21).

Tabla 2. *Mediciones de seguridad sugeridas en el tratamiento con ACTH y vigabatrin.*

	ACTH	Vigabatrin
Estudios hematológicos basales	X	X
Química sanguínea basal	X	X
Química sanguínea al día 3 (especialmente potasio)	X	
Dos veces por semana:		
Presión arterial	X	
Guayacol en heces	X	
Glucosa en orina	X	
Evaluación oftalmológica e historia visual periódica		X
Examen clínico periódico y revisión de potenciales efectos secundarios	X	X

Fuente: Wheless et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. BMC Pediatrics 2012, 12:108

Desde 1990, el Vigabatrin se ha utilizado en el tratamiento de los EI en la unión europea y otros países y se aprobó en Estados Unidos en agosto de 2009 (40). En la Unión Europea, este fármaco es considerado como de primera elección en los niños con EI secundarios a CET o con EI sintomáticos o criptogénicos (41), en Estados Unidos, es primera opción en los EI asociados con CET y segunda o tercera línea en los niños con EI sintomáticos o criptogénicos (42). El consenso de Estados Unidos, publicado en el año 2010, recomienda iniciar vigabatrin a dosis de 50 mg/kg/día y aumentar hasta 100-150mg/kg/día en los pacientes que sea requerido. La eficacia del tratamiento con este medicamento se debe evaluar dentro de las 2 semanas siguientes a la titulación de la dosis y en aquellos niños con

adecuada respuesta se debe continuar el manejo durante máximo 6 a 9 meses teniendo en cuenta que se debe realizar una continua evaluación oftalmológica así como una revisión periódica de la relación riesgo beneficio (2, 21). Dentro de los posibles eventos adversos que se asocian al tratamiento con vigabatrin, los más significativos son los defectos del campo visual periférico, ya que puede presentarse una retinopatía que implica la pérdida de la visión periférica en ambos ojos (6), y una vez presentes, estos defectos son permanentes y persisten aunque se suspenda la administración del medicamento. Un estudio en población pediátrica (43) que recibía manejo con vigabatrin, encontró que el 6% de los pacientes mostraron pérdida del campo visual atribuido al medicamento cuando se evalúo entre los 6 y 12 años de edad (43, 21), sin embargo, aun son necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes que permitan confirmar estos resultados (21). Por lo anterior, los niños en tratamiento con vigabatrin, deben tener una evaluación oftalmológica inicial al comenzar tratamiento y posteriormente de forma periódica al menos cada 3 meses mientras se mantenga la terapia y 3 a 6 meses posterior a la interrupción de la misma (21). Otros efectos secundarios del vigabatrin incluyen sedación, irritabilidad, insomnio e hipotonía (21, 44-47) (Tabla 2).

La publicación de la Academia Americana de Neurología y la Sociedad de neurología infantil del 2012 (4) también reviso la evidencia del uso de corticosteroides vs ACTH para el tratamiento de los EI concluyendo que los datos eran insuficientes para definir una equivalencia entre la respuesta a estos medicamentes en el manejo de los EI, sin embargo, este análisis se baso en estudios tanto de dosis altas como de dosis bajas de ACTH de forma indiferenciada, en donde incluso algunos mostraban que no había diferencia estadísticamente significativa entre ACTH a dosis bajas (20UI/D) y prednisolona (48), por lo que aun hay espacio en esta área para la investigación, mas aun cuando esta misma publicación concluye en una de sus partes que la ACTH a dosis bajas (20 -30 UI) se debe considerar como una alternativa a la ACTH en dosis alta (150 UI/m2) en el tratamiento de los EI. (4)

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Comparar la eficacia de los corticoides contra la ACTH a dosis bajas en el manejo de pacientes con EI.

5.2 Objetivos específicos

- Realizar una búsqueda sistemática de la evidencia científica
- Caracterizar la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos
- Evaluar la eficacia de los corticoides contra la ACTH a dosis bajas en el control de los EI.
- Evaluar el efecto del tratamiento sobre el resultado del electroencefalograma.
- Evaluar los efectos adversos resultantes del uso de los medicamentos.

6. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. A continuación se presentarán los métodos que se emplearon para la búsqueda, identificación, recolección de información y análisis de la evidencia en esta revisión.

6.1 Criterios para la inclusión de los estudios

6.1.1 Tipos de estudios

Se incluyeron estudios en humanos de tipo, ensayos clínicos, estudios crossover, estudios casos y controles, estudios de cohorte, estudios descriptivos. Se permitió cualquier fecha de publicación. Se incluyeron los idiomas inglés, español y portugués.

6.1.2 Tipos de participantes

Pacientes con diagnóstico de espasmos infantiles o síndrome de West, con edad inferior a los 18 años. Se permitió cualquier sexo.

6.1.3 Tipos de intervenciones

Se incluyeron estudios que evaluaran las siguientes comparaciones:

- Dosis bajas de ACTH vs corticoides
- Dosis bajas de ACTH mas placebo vs corticoides
- Dosis bajas de ACTH vs corticoides mas placebo
- Dosis bajas de ACTH mas placebo vs corticoides mas placebo

6.2 Búsqueda de la evidencia científica

6.2.1 Bases de datos

La búsqueda se realizó a través de las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- Ovid
- Embase
- LiLaCS

6.2.2 Búsqueda a través de otras bases de datos

Adicionalmente se aplicó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov). Se revisaron referencias bibliográficas en los estudios incluidos para la búsqueda de otros posibles estudios.

6.2.3 Palabras clave y estrategias de búsqueda

Se utilizaron las siguientes palabras clave MeSH:

1. Infantile Spasm, West Syndrome
2. Adrenocorticotropic Hormone
3. Glucocorticoids, Adrenal cortex hormones
4. Spasm
5. Seizure
6. Electroencephalogram
7. Severity of Illness Index
8. Growth and Development
9. Adverse reaction
10. Drug monitoring

Para la búsqueda en la base de datos latinoamericana (LiLaCS) se utilizaron los equivalentes descriptores DECS de las palabras anteriormente descritas.

Se emplearon las siguientes estrategias de búsqueda:

- Infantile spasm AND adrenocorticotropic hormone
- Infantile spasm AND glucocorticoids
- Infantile spasm AND adrenal cortex hormones
- infantile spasm AND prednisone
- infantile spasm AND prednisolone
- (Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone)
- (Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND spasm
- (Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND seizure
- (Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND electroencephalogram
- (Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND growth and development

6.3 Recolección y análisis de la información

6.3.1 Identificación de los estudios

Se revisaron títulos y resúmenes de los resultados de cada una de las estrategias de búsqueda utilizadas. En caso de no poder identificar con certeza los criterios de inclusión se procedió a obtener el texto completo para evaluar si cumplía o no los criterios de inclusión.

6.3.2. Manejo de los estudios

Se clasificaron los estudios según su diseño metodológico en ensayos clínicos y estudios observacionales. Se abrió un archivo digital diferente para cada estudio.

6.3.3 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó empleando un análisis del diseño metodológico del estudio y sus posibles fuentes de error. Se exploraron los siguientes aspectos:

- Método de aleatorización
- Cegamiento de la asignación del tratamiento

- Cegamiento de la intervención
- Cegamiento de la medición de los desenlaces
- Reporte selectivo de la información
- Sesgo de financiación

Adicionalmente se realizó la evaluación de la calidad de la evidencia utilizando el programa GRADEPRO para Windows.

6.3.4 Variables

Se extrajo la información, de cada estudio, sobre: año de publicación, autores, revista, volumen y número de publicación, tipo de estudio, participantes, número de participantes, forma de realizar el diagnóstico, tratamiento recibido, dosis de los tratamientos recibido y desenlaces.

6.3.5 Análisis de la información

La información fue recolectada y tabulada utilizando el programa REVMAN versión 5.2.6 para Windows.

6.3.6 Efecto del tratamiento

En primer lugar se realizó un análisis de heterogeneidad clínica para conocer si podían o no realizarse meta análisis. Dependiendo del tipo de variables estas fueron clasificadas como: cualitativas o cuantitativas. Para las variables cualitativas se estimaron OR (odds ratio) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se empleo el método Mantel-Haenzel y modelo de efectos fijos (teniendo en cuenta que no se encontró suficiente evidencia para realizar un análisis de la heterogeneidad, se planteó su análisis utilizando el indicador I2 y la prueba chi cuadrado). Para las variables cuantitativas se estimaron diferencias de promedio con sus respectivos intervalos de confianza.

6.3.7 Sesgo de publicación

Se planteó su análisis mediante la fabricación de una gráfica de embudo sin embargo no se encontró suficiente información para la evaluación del sesgo.

6.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios en los cuales no se mencionara la dosis de las intervenciones evaluadas.

6.5 Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social, este estudio se considera SIN RIESGO, ya que no se hará ninguna intervención sobre variables psicológicas, fisiológicas ni sociales de los pacientes.

7. Cronograma

Tabla 3. *Cronograma*

ACTIVIDAD	**SEMANAS**															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Realización Protocolo																
Búsqueda Literatura																
Asesorías																
Extracción de Datos																
Evaluación de Sesgo																
Análisis de Datos																
Presentación Final																

Fuente: Rodríguez, 2013

8. Presupuesto

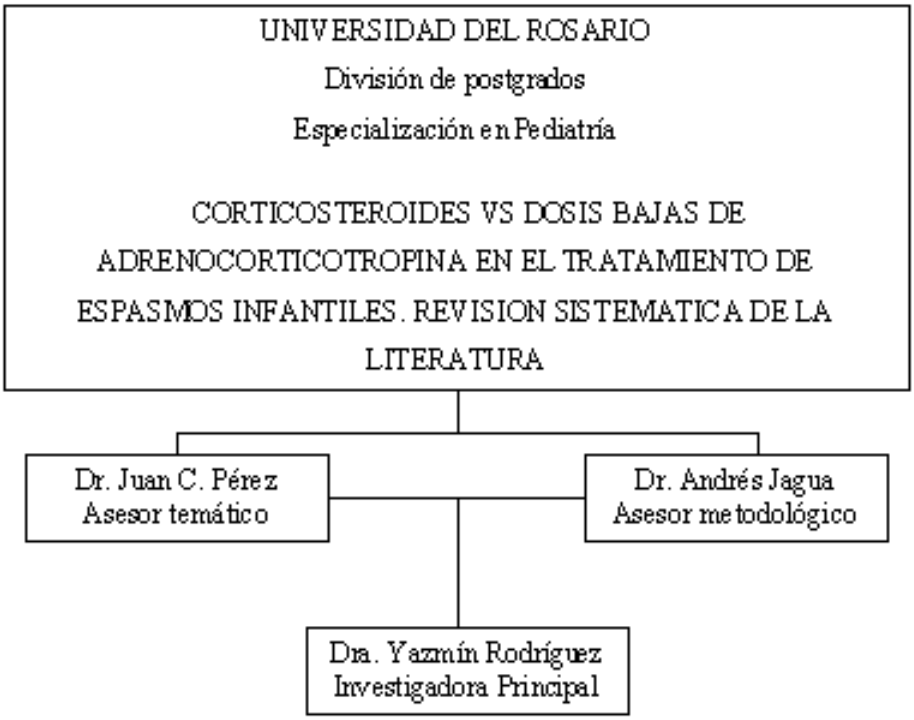
Tabla 4. Presupuesto

Costos	**Cantidad**	**Valor Unidad**	**Descripción**	**Valor total Pesos Colombianos**	**Entidad**
Investigador	1	50.000/Hora	30 horas/mes	6.000.000	Personal
Epidemiólogo	1	50.000/Hora	8 horas/mes	1.600.000	Personal
SUBTOTAL				7.600.000	
Materiales					
Papelería		700.000	Resmas de papel, resaltadores, lapiceros, cartucho impresión, fotocopias.	700.000	Personal
Internet		1.000	25 horas/mes	100.000	Personal
TOTAL				**8.400.000**	

Fuente: Rodríguez, 2013

9. Organigrama

Figura 3. *Organigrama*



10. Resultados

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. En esta sección se presentan los resultados.

10.1 Búsqueda de la evidencia científica

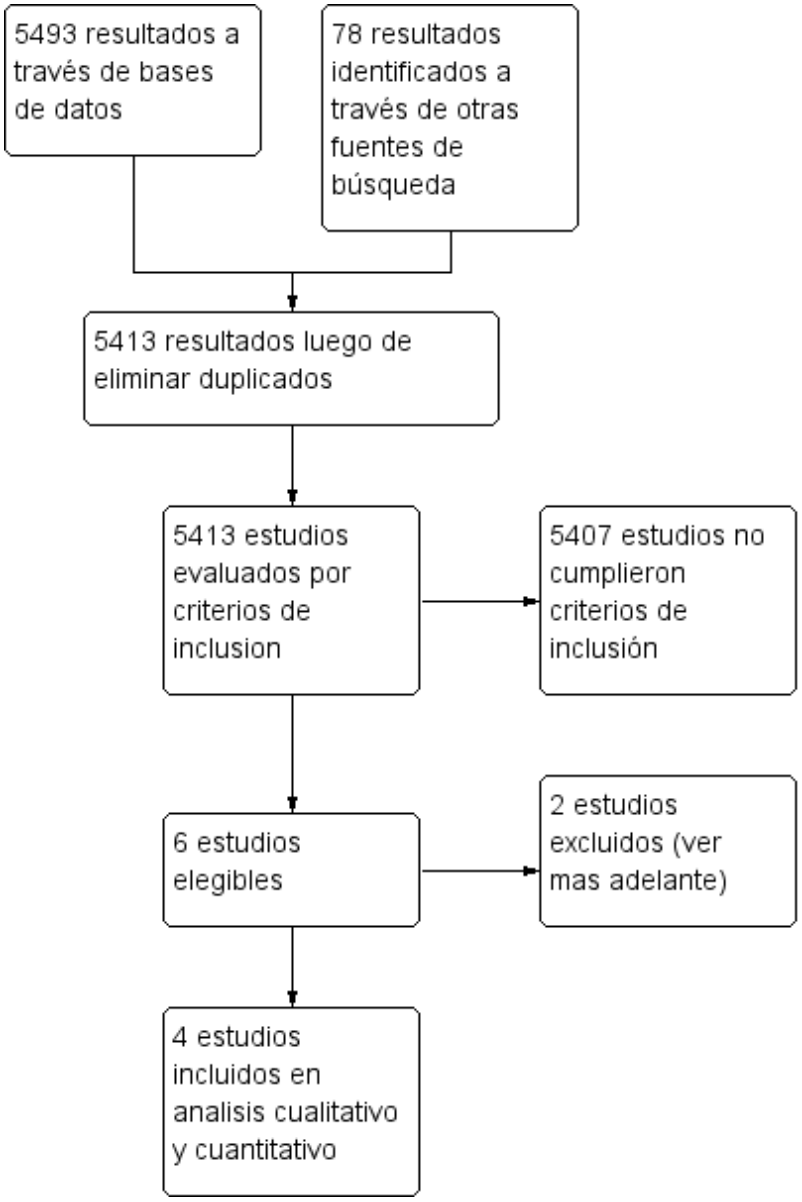
Mediante la búsqueda a través de bases de datos se identificaron 5493 resultados. Por otras fuentes de búsqueda se identificaron 78 resultados. Luego de eliminar resultados duplicados se tuvieron en total 5413 resultados. De ellos 6 estudios fueron elegibles y 5407 no cumplieron con los criterios de inclusión. De los estudios elegibles 2 fueron excluidos con razones (mas adelante se mencionaran las razones de exclusión) y 4 estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo y cuantitativo. En la figura 4 se presenta el diagrama de flujo de la revisión sistemática

10.2 Identificación de los estudios

10.2.1 Estudios incluidos

Se incluyeron cuatro estudios. Uno de ellos un ensayo clínico. La tabla 5 presenta los resultados encontrados según la base de datos de búsqueda y estrategia de búsqueda realizada.

Figura 4. *Diagrama de flujo de la revisión sistemática.*



Fuente: Rodríguez, 2013

Tabla 5. *Resultados de la búsqueda de evidencia.*

Estrategia de búsqueda	Pubmed	Ovid	Embase	LiLaCs
Infantile spasm AND adrenocorticotropic hormone	566	456	430	13
Infantile spasm AND glucocorticoids	101	100	91	12
Infantile spasm AND adrenal cortex hormones	197	178	70	0
infantile spasm AND prednisone	56	67	103	30
infantile spasm AND prednisolone	40	50	112	56
(Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone)	882	63	111	0
(Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND spasm	112	88	79	0
(Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND seizure	284	113	298	0
(Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND electroencephalogram	258	128	256	0

(Infantile Spasm OR West Syndrome) AND (adrenocorticotropic hormone OR glucocorticoids OR adrenal cortex hormones OR prednisone OR prednisolone) AND growth and development	46	68	90	0

Puede apreciarse que las bases de datos con mayores resultados fueron Pubmed y Embase, mientras que la base de datos latinoamericana (LiLaCS) fue la que menos resultados arrojó.

En total se incluyeron 4 estudios dentro del análisis cuali-cuantitativo. Uno de ellos es un ensayo clínico de buena calidad. La tabla 6 presenta las características básicas de identificación de los estudios.

Tabla 6. *Características de identificación de los estudios incluidos*

Autor principal	Año	Tipo de diseño	Referencia
Antoniuk SA	2000	Cohorte retrospectiva	49
Azam M	2005	Cohorte retrospectiva	50
Haberlandt E	2010	Cohorte retrospectiva	51
Lux AL	2004	Ensayo clínico	52

Tres estudios utilizaron un diseño de tipo cohorte retrospectiva. La tabla 7 presenta sus características básicas.

Tabla 7. *Características de los estudios de cohorte*

Referencia antoniuk (49)	
Metodología	Estudio de cohorte retrospectiva
Participantes	70 niños con sindrome de West
Intervenciones	ACTH 20-40 UI tratamiento por 1 a 12 meses. Prednisolona 2-5 mg/kg/dia
Desenlaces	Control de los espasmos
Referencia azam (50)	
Metodología	Estudio de cohorte retrospectiva
Participantes	Pacientes con síndrome de West
Intervenciones	ACTH dosis bajas = 106, Prednisolona=33
Desenlaces	Disminución en la frecuencia de los espasmos
Referencia halenbart (51)	
Metodología	Estudio de cohorte retrospectiva
Participantes	Pacientes con síndrome de West
Intervenciones	Adrenocorticotropina 11-Dexametasona 7
Desenlaces	Respuesta en el EEG Tiempo para la respuesta Cambios en patón convulsivo

Las características básicas del ensayo clínico incluido se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. *Características del ensayo clínico incluido*

Referencia lux (52)	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Pacientes con espasmos infantiles. Se excluyeron pacientes con esclerosis tuberosa
Intervenciones	Prednisolona 30, tetracosactide 25, tratamientos hormonales combinados 55, vigabatrin 55
Desenlaces	Respuesta en EEG Reacciones adversas

10.2.2 Estudios excluidos

Se excluyeron dos estudios del análisis de esta revisión. La tabla 9 presenta los motivos de exclusión y referencias de estos estudios.

Tabla 9. *Estudios excluidos*

Motivo de exclusión	Referencia
Utilizan altas dosis de adrenocorticotropina	53
No se menciona la dosis de ACTH utilizada en el grupo comparador	54

10.3 Análisis de calidad

Se realizó un análisis de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática. En general no se encuentran graves deficiencias metodológicas ni factores de confusión como sesgo de financiación en la evaluación de la calidad metodológica de los estudios. La tabla 10 presenta los resultados del análisis de calidad de los estudios.

Tabla 10. *Calidad metodológica de los estudios incluidos*

Referencia	Hallazgos y posibles fuentes de sesgo
49, 50, 51	Al tratarse de una cohorte histórica o retrospectiva el investigador perdió control sobre la información a recolectar. Una de las explicaciones para la elección de este diseño sin duda se trato de la frecuencia de la enfermedad. No se realizó cálculo del tamaño de la muestra.
52	No se mencionan métodos para el cegamiento de la intervención lo cual podría haber comprometido la imparcialidad de los resultados, esto se debe en parte a la naturaleza de las intervenciones a evaluar (una administrada por vía oral y otra por vía intramuscular). El estudio presenta criterios claros de inclusión y exclusión. Se presentan adecuadamente las dosificaciones y esquema de tratamiento empleado en el estudio. Se definen claramente los desenlaces a evaluar, no fue posible cotejar estos resultados con el reporte en registro de ensayos clínicos ya que no fue posible encontrar la coincidencia del estudio en dicho registro (es posible que para la época en que fue realizado no se haya utilizado este registro)

En general se considera que los estudios incluidos no presentan fallas metodológicas graves que comprometan la validez de sus resultados.

10.4 Efecto del tratamiento

Se incluyeron cuatro estudios que no fueron meta analizables dada la heterogeneidad clínica presentada en los mismos. A continuación se hará la presentación de los resultados del análisis de estos estudios para cada uno de los desenlaces reportados en los mismos.

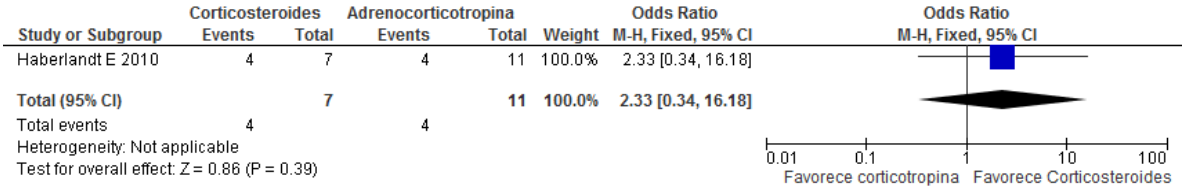
10.4.1 Dexametasona pulsátil VS ACTH

Un estudio exploró esta comparación (51). Se trata de una cohorte pequeña en donde se exploraron 7 desenlaces.

Desenlace cambios en el electroencefalograma (desaparición de la hipsarritmia)

Se estimó el OR del evento utilizando un modelo de efectos fijos y método Mantel Haenzel. El OR fue de 2.33 con un IC95% 0.34, 16.18. La amplitud del OR evidentemente se vio afectada por el bajo tamaño muestral del estudio, se considera un efecto no significativo. La figura 5 presenta el forest plot del desenlace.

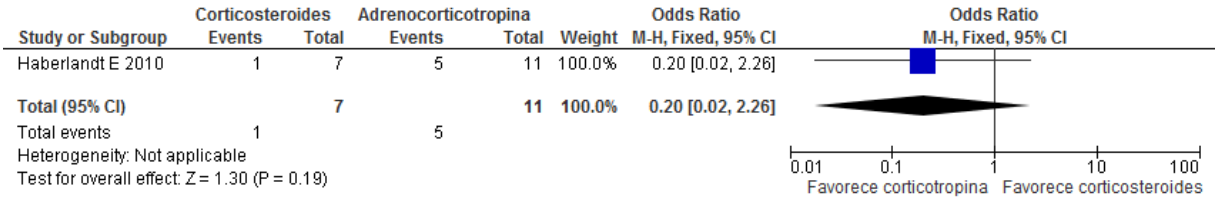
Figura 5. *Dexametasona pulsátil vs ACTH, desenlace desaparición de la hipsarritmia en EEG*



Desenlace Cambios en el electroencefalograma (no hipsarritmia pero con actividad epileptiforme)

Se estimó el OR para el evento utilizando un modelo de efectos fijos y aplicando el método Mantel-Haenzel. El OR del evento fue de 0.20 con un IC95% 0.02, 2.26, no significativo con intervalo de confianza amplio debido probablemente al tamaño muestral. La figura 6 presenta la comparación entre los resultados.

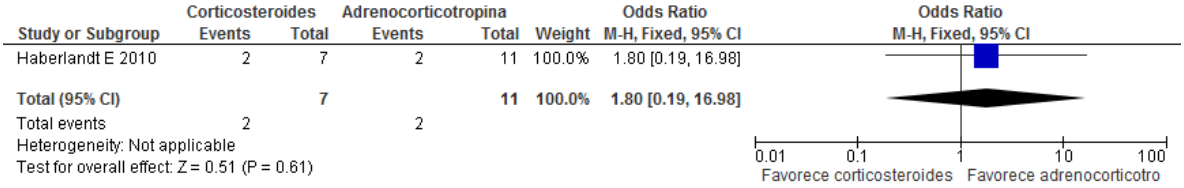
Figura 6. *Dexametasona pulsátil vs ACTH, desenlace no hipsarritmia pero con actividad epileptiforme en el electroencefalograma.*



Desenlace sin mejoría en el electroencefalograma

Se estimó el OR del evento aplicando un modelo de efectos fijos. El OR para el evento fue de 1.8 con un IC95% 0.19, 16.98; intervalo de confianza amplio y sin diferencias significativas. La figura 7 presenta la comparación entre los resultados.

Figura 7. *Dexametasona pulsátil vs ACTH, desenlace sin mejoría en el electroencefalograma.*

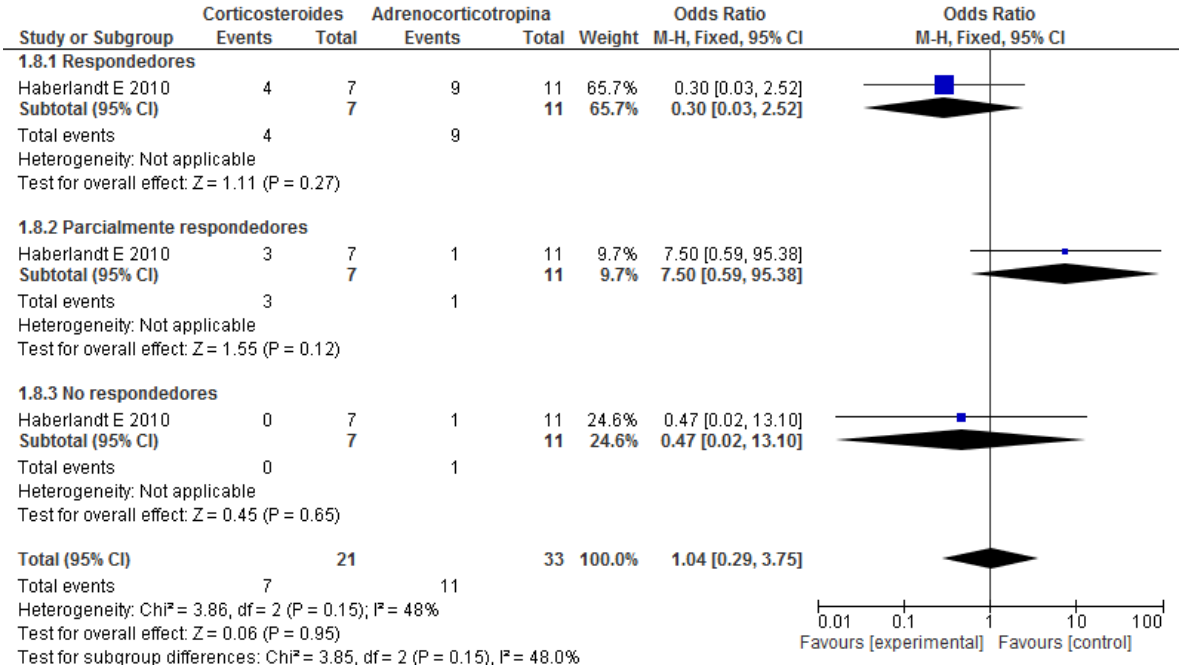


Desenlace cambios en la frecuencia de los espasmos

El estudio exploró el cambio en la frecuencia de las convulsiones en los pacientes que respondían al tratamiento. El OR fue de 0.30 con un IC95% 0.03, 2.52; se considera intervalo de confianza amplio y no significativo aunque con tendencia a beneficiar el manejo con dexametasona. La figura 6 presenta estos resultados.

En los parcialmente respondedores se encontró un OR 7.5 IC95% 0.59, 95.3 y en los no respondedores OR 0.47 IC95% 0.02, 13.10. En general para ninguna de las comparaciones se encontraron diferencias significativas. La figura 8 presenta estos resultados.

Figura 8. *Dexametasona vs ACTH, desenlace cambios en la frecuencia de las convulsiones*



Se realizó además la descripción del tiempo transcurrido para la respuesta terapéutica. Se encontró que en cuanto a la dexametasona la respuesta máxima se dio a las 16 semanas en un caso, tres pacientes respondieron al manejo en 1 semana. En cuanto a la ACTH la respuesta se dio en cuatro casos a las 2 semanas, en un caso a las 3 semanas, dos casos a las 4 semanas y en un caso a las 6 semanas de tratamiento.

Al evaluar la calidad de la evidencia GRADE para esta comparación (dexametasona vs ACTH) se encontró que esta tiene un nivel muy bajo, es decir, con el surgimiento de nueva evidencia es muy posible que el resultado cambie en cualquier sentido (mayor efecto para cualquier tratamiento). En el anexo 1 se presenta la tabla de medición de la evidencia.

10.4.2 Prednisona vs ACTH

Un estudio (49) exploró esta comparación. El estudio investigó el efecto del manejo como tratamiento de primera y segunda línea. Teniendo en cuenta la importancia de la información, a pesar de que el objetivo de la revisión está enfocado al manejo de primera línea, se consideró importante la presentación también de los resultados de la comparación como tratamiento de segunda línea.

Desenlace Mejoría en los espasmos (Primera línea de tratamiento)

De acuerdo al tipo de respuesta se incluyeron cuatro subgrupos de análisis. Es de destacar que se presento significativamente más respuesta insatisfactoria con el manejo con prednisona y mayor proporción de personas con excelente respuesta sin recidiva con el uso de la ACTH. Sin embargo los intervalos de confianza de los resultados son amplios y pueden no ser reflejo del efecto real. En la figura 9 se presentan los resultados de la comparación.

Desenlace mejoría en los espasmo-segunda línea

Como manejo de segunda línea no se encontrar diferencias significativas en los efectos. La figura 10 presenta estos resultados.

Al explorar la calidad de la evidencia para los desenlaces presentados en esta comparación (GRADE) se encontró una calidad muy baja. El anexo 2 presenta el resumen de anexos utilizando el instrumento GRADE.

Figura 9. *Prednisona vs ACTH, desenlace respuesta al tratamiento-mejoría en los espasmos*

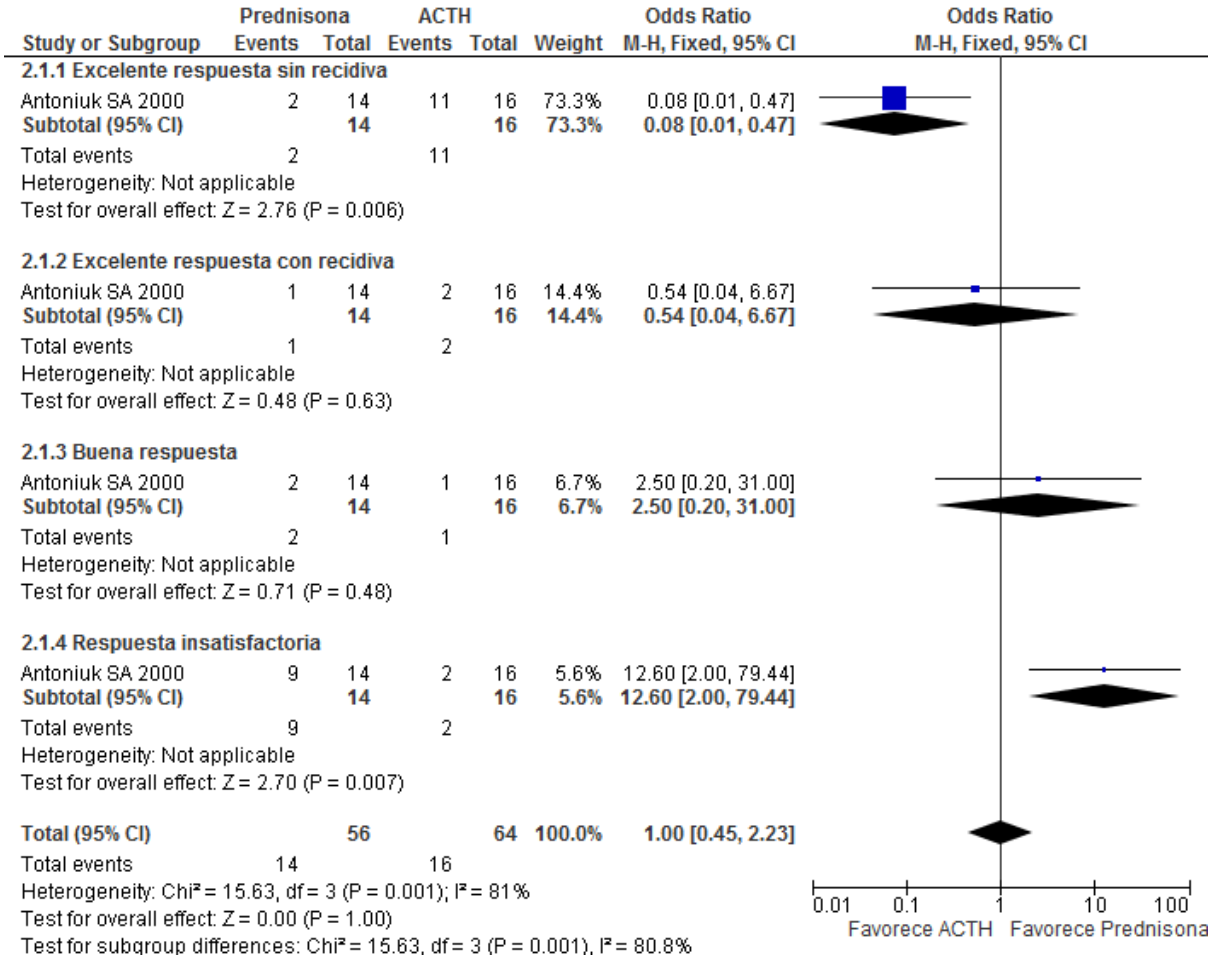
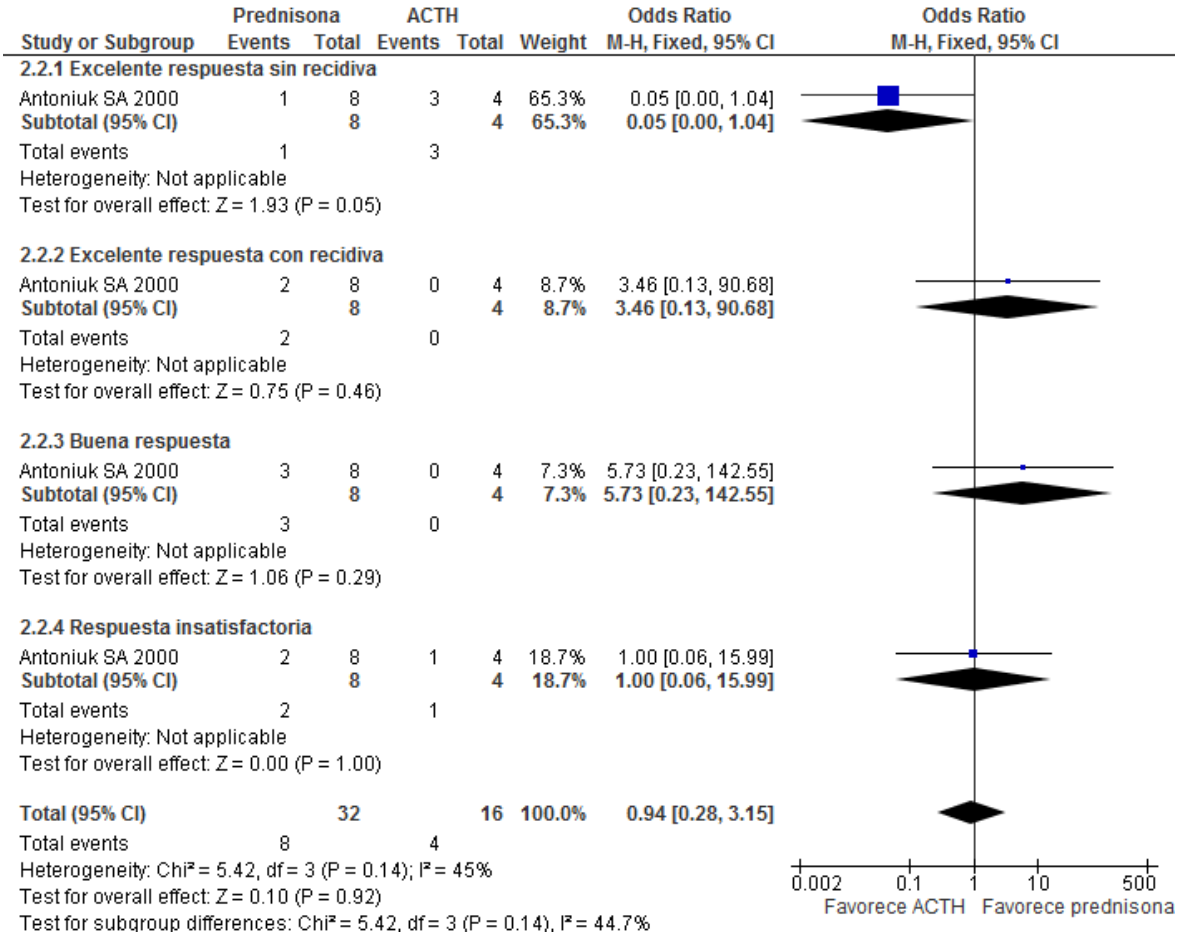


Figura 10. *Prednisona vs ACTH, desenlace mejoría en los espasmos-segunda línea de tratamiento.*



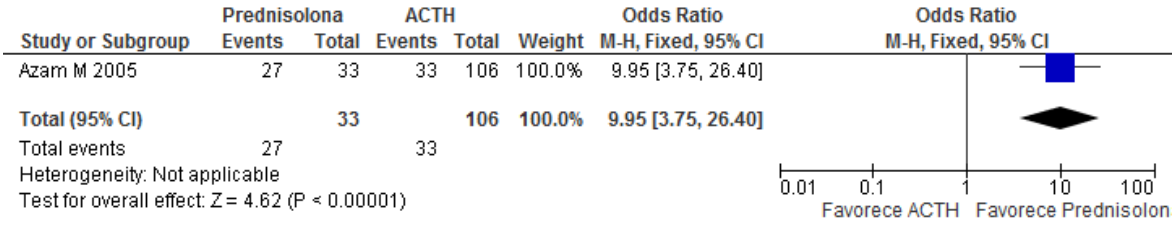
10.4.3 Prednisolona vs ACTH

Dos estudios (50, 52) exploraron esta comparación.

Desenlace disminución en la frecuencia de los espasmos en 50% o más

Un estudio (50) exploró el efecto sobre el desenlace. Se encontró un OR 9.95 IC95% 3.75, 26.4. El resultado fue favorable al uso de la prednisona. La figura 11 presenta los resultados de esta comparación.

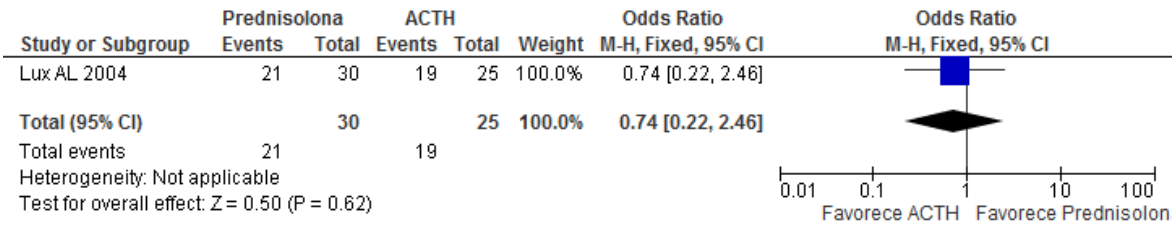
Figura 11. *Prednisolona vs ACTH, desenlace disminución de la frecuencia de los espasmos en 50% o más.*



Desenlace cesación de los espasmos

Un estudio (52) exploró este desenlace. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en este desenlace, OR 0.74 IC95% 0.22, 2.46. La figura 12 presenta los resultados de este desenlace.

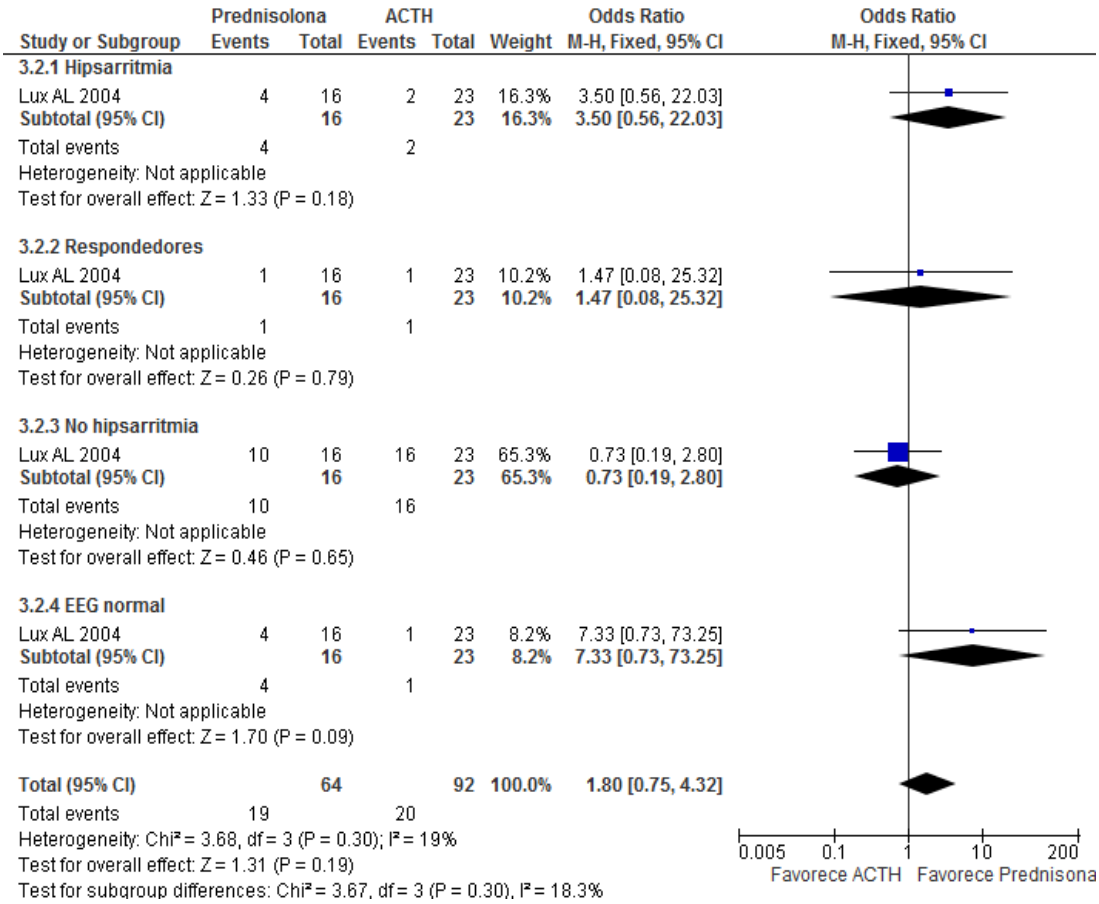
Figura 12. *Prednisolona vs ACTH, desenlace cesación de los espasmos.*



Desenlace cambios en el electroencefalograma

No se encontraron diferencias en el efecto sobre el resultado del electroencefalograma. La figura 13 presenta los resultados de este desenlace.

Figura 13. *Prednisolona vs ACTH, desenlace efectos sobre el electroencefalograma.*

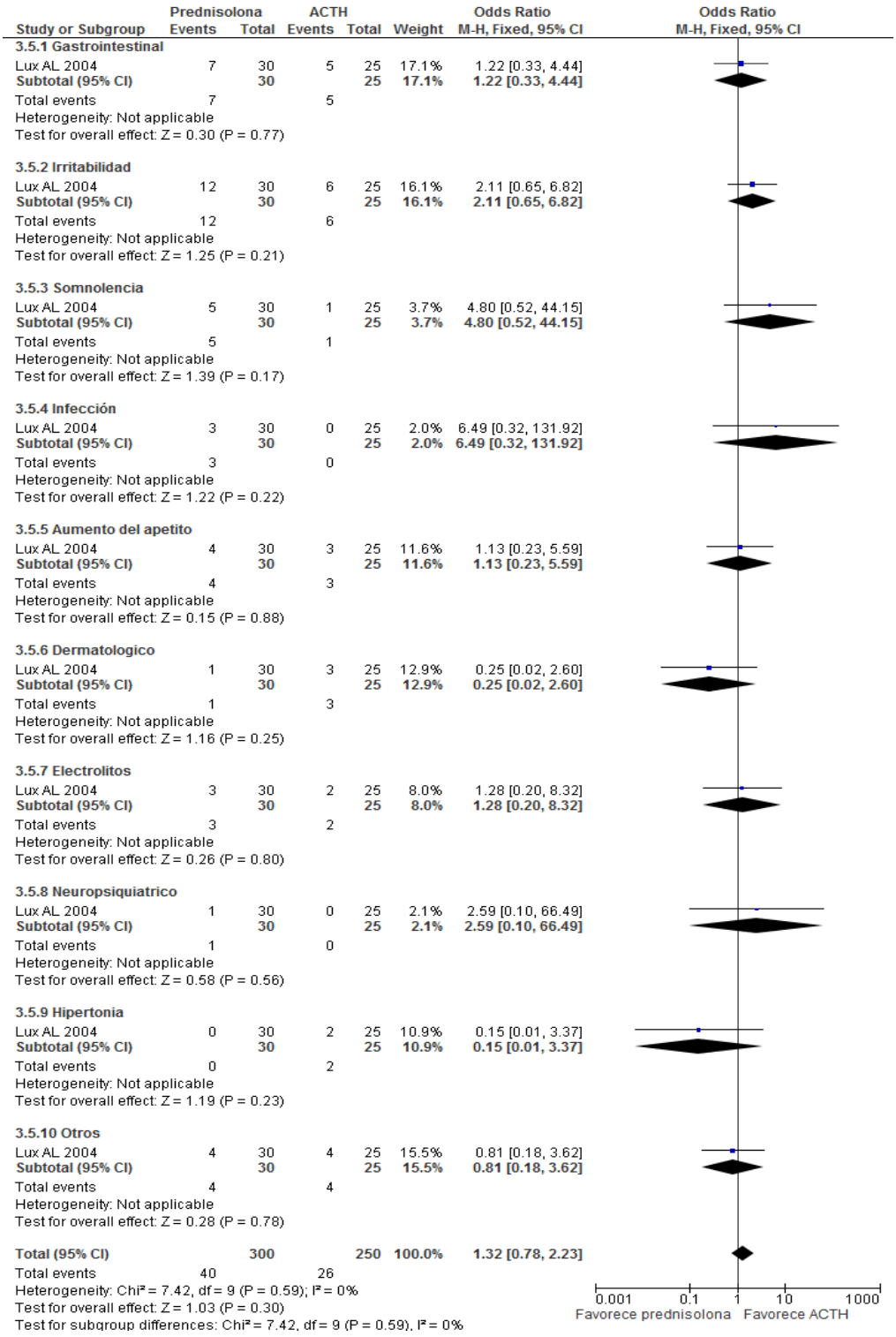


Desenlace eventos adversos

La proporción de pacientes con efectos adversos no mostró diferencias significativas OR 2.20 IC95% 0.74, 6.50. La figura 14 presenta la frecuencia de las reacciones adversas reportadas.

Al analizar la calidad de la evidencia con el sistema GRADE para esta comparación se encontró que en general toda tiene un nivel alto, un solo desenlace mostró calidad moderada, es decir, no es tan probable que los resultados de esta comparación se modifiquen con facilidad si se publicarán nuevos estudios. El anexo 3 presenta los resultados de este análisis de calidad de la evidencia.

Figura 14. *Reacciones adversas con los tratamientos*



11. Discusión

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para comparar el uso de los corticoides comparados con ACTH a dosis bajas como primera línea de tratamiento en pacientes con espasmos infantiles. En esta sección se realizará la discusión de los resultados encontrados en la revisión sistemática.

11.1 Búsqueda de la información

Una revisión sistemática previa exploró el efecto del uso de los corticosteroides contra ACTH a cualquier dosis en el manejo de los espasmos infantiles. En ella se incluyeron 8 estudios, resultado similar a lo reportado en esta revisión sistemática (55). La búsqueda realizada fue intensiva e incluyó varias bases de datos (se considera que una buena revisión debe tener por lo menos dos bases de datos dentro de la búsqueda), se emplearon estrategias de búsqueda sensibles y específicas tendientes a la identificación de la mayor cantidad de estudios publicados. Se documentaron cuatro estudios que cumplían con los criterios de inclusión.

11.2 Calidad metodológica y riesgo de sesgos

En su mayoría la calidad de la evidencia obtenida en esta revisión fue baja, especialmente aquella proveniente de los estudios de cohorte retrospectiva. Dos de estos estudios tenían tamaños muestrales bajos que comprometieron seriamente la calidad de sus resultados. El bajo tamaño muestral puede haber estado relacionado con la perdida de sensibilidad para detectar diferencias entre los grupos de comparación. Un estudio de cohortes y el ensayo clínico incluidos aportaron calidad de evidencia moderada y alta. Esta

calificación se relaciona con una baja posibilidad de cambio en el sentido de la evidencia ante nuevos estudios que pudieran ser publicados posteriormente.

11.3 Uso de corticosteroides en el manejo de los EI

El uso de los corticosteroides en el manejo de los espasmos infantiles viene ganando terreno en todo el mundo, en parte esto se debe a los costos del tratamiento convencional para esta enfermedad (56). Algunos autores han mencionado la superioridad del manejo con la ACTH desde el punto de vista teórico teniendo en cuenta el efecto superior de la ACTH en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (57).

El uso de los dos medicamentos (ACTH y corticosteroides) ha sido validado desde hallazgos sobre los mecanismos de la enfermedad, la función hipotalámica y el hallazgo de niveles disminuidos de corticotropina y cortisol en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EI (58).

Uno de los inconvenientes relacionados con el uso de los corticosteroides son los temores por los efectos secundarios a largo plazo. Aunque no se han reportado, son esperables aspectos relacionados con los mecanismos de acción y efectos secundarios reportados con el uso de los corticosteroides (59).

Esta revisión sistemática identificó evidencia de calidad moderada y alta que sugiere que no existen diferencias en el efecto obtenido con el uso de la ACTH o de la prednisolona.

Teniendo en cuenta la ausencia de un cuerpo de evidencia más numeroso que avale esta afirmación se puede recomendar el uso de los corticoides con cautela. Sería útil el desarrollo de estudios descriptivos en principio en población de nuestro país donde se explore el efecto obtenido con el uso de la prednisolona en los casos de espasmos infantiles. El uso de los corticoides para el manejo de los espamos infantiles debe hacerse teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio para cada paciente y teniendo en cuenta, ojala, un análisis de costos.

11.4 Limitaciones de la revisión sistemática

Una de las limitaciones de la revisión sistemática proviene de la limitación de idiomas que se empleó. Sin embargo durante la fase de búsqueda y documentación de la evidencia no se encontraron estudios en otros idiomas que hubieran cumplido los criterios de inclusión.

Aunque no se accedió directamente a literatura gris, se incluyó la búsqueda en un registro de ensayos clínicos internacional que habría permitido identificar la existencia de algún ensayo clínico en el tema que no hubiera sido publicado en los canales de publicación habituales.

Otra limitación de la revisión proviene de la calidad de los estudios incluidos. Los bajos tamaños muestrales empleados en dos estudios comprometieron la calidad de la evidencia extraída de ellos. Sin embargo se logró documentar el resultado de un ensayo clínico de adecuada calidad.

12. Conclusiones y recomendaciones

Existe evidencia sobre la comparación explorada corticoides vs ACTH a dosis bajas en el manejo del síndrome de West o espamos infantiles.

Existe evidencia de calidad moderada y alta sobre el uso de la prednisolona vs ACTH en el manejo de los pacientes con espamos infantiles.

Dos estudios cuya evidencia se calificó como muy baja o baja no mostraron diferencias en los desenlaces evaluados sobre el uso de la prednisolona y ACTH.

Un estudio de cohorte cuya evidencia fue calificada como moderada no mostró diferencias significativas en la eficacia de los tratamientos comparados sobre el desenlace cesación de los espamos infantiles.

Un ensayo clínico cuya evidencia fue calificada como alta no mostró diferencias sobre desenlaces clínicos y/o electroencefalograficos relacionados con el uso de los tratamientos.

Puede recomendarse el uso de la prednisolona como alternativa terapéutica en los casos de espasmo infantil teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio para cada paciente.

Es necesario desarrollar estudios descriptivos en población colombiana que describan el comportamiento del tratamiento con corticoides.

Se recomienda la realización de un análisis de costo efectividad, costo beneficio o costo utilidad sobre el tema para generar una recomendación mas fuerte sobre el uso del medicamento como primera línea de tratamiento en los espasmos infantiles.

13. Bibliografía

1. Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. Epilepsia 1992; 33:195.

2. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, Gaillard WD, Gibson PA, Holmes GL, Nordl DR, et al. Infantile spasm: A U.S. consensus report. Epilepsia. 2010; 51:2175-89.

3. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. Brain Dev 2001; 23:539-541

4. Go CY, Mackay MT, Weiss SW, et al. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2012 ;78:1974-80

5. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics. 1996;97:375-379.

6. Mackay MR, Weiss SK, Adams – Webber T, et al. Practice parameter: medical tratmente of infantile spasm: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004 :65: 1668-81

7. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet 1841 1:724–725.

8. Vigevano F, Fusco L, Achatz C. Neurophysiology of spasms. Brain Dev 2001;23:467-472

9. Dulac O. What is West syndrome?. Brain Dev 2001;23: 447–45

10. Watanabe K, Negoro T, Okumura A. Symptomatology of infantile spasms. Brain Dev 2001; 23(7):453-66.

11. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). J Clin Neurophysiol 2003 20:408–425.

12. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. J Child Neurol 2007; 22:1102–1107.

13. Darke KF, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux A, Newton RW, O'Callaghan FJK, Verity CM, Osborne JP. UK Infantile Spasms Study: neurodevelopmental outcome at 4.2 years of age. Dev Med Child Neurol 2006 48:37.

14. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. Pediatr Neurol 2001;24:89-98.

15. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. Brain Dev 2001 23:683–687

16. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. J Child Neurol 1991;6:355-64.

17. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. Epilepsia 1999;40:748-51.

18. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome. Epilepsia 1993;37:716–722

19. Dulac O, Pinard J-M, Plouin P. Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J, Zifkin BG, Pfanner P, editors. Dysplasia of cortex and epilepsy. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven,1996: 217– 225.

20. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. Brain Dev 1998 20:1–8

21. Wheless JW, Gibson PA, Rosbeck KL, Hardin M, O'Dell C, Whittemore V, et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. BMC Pediatr 2012; 12: 108.

22. Jeavons PM, Bowers BD. Infantile spasms. A review of the literature and a study of 112 cases. Clinics in Developmental Medicine, No. 15. London: Spastic Society and Heinemann, 1964, pp. 1–82.

23. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K. et al. Infantile spasms: etiologic factors, clinical aspects, and longterm prognosis in 200 cases. Eur J Pediatr 1981;135:239–244.

24. eavons PM, Bower BD: Infantile spasms: a review of the literature and a study of 112 cases. London, England: William Heinemann Medical Books; 1964.

25. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. Ann Neurol 1993, 33:231–236.

26. Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. Epilepsy Curr 2009, 9:75–81.

27. Baram TZ. Models for infantile spasms: an arduous journey to the Holy Grail. Ann Neurol 2007, 61:89–91.

28. Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ: How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotrophin releasing hormone excess hypothesis. Brain Dev 2001, 23:533–538.

29. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. Epilepsy Currents 2006, 6:63–69

30. Lux AL, Osborne JP: A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia 2004, 45:1416–1428.

31. Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A: Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. Epilepsia 1993, 34:679–685.

32. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P: Hypsarrhythmia: variations on the theme. Epilepsia 1984, 25:317–325.

33. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia 2009, 50:2147–2153.

34. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. Neurology 2001; 57:1416 –1421.

35. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as firstline treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia 1997;38:1270 –1274

36. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. J Pediatr 1994b, 124:803–806.

37. Partikian A, Mitchell WG: Major adverse events associated with treatment of infantile spasms. J Child Neurol 2007, 22:1360–1366.

38. Riikonen R, Donner M: ACTH therapy in infantile spasms: side effects. Arch Dis Child 1980, 55:664–672.

39. Eidlitz-Markus T, Kivity S, Goldberg-Stern H, Haimi-Cohen Y, Zeharia A: Effect of high-dose glucocorticosteroid treatment for infantile spasms on quantitative bone parameters later in life. J Child Neurol 2012, 27:74–79.

40. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Shields WD. Vigabatrin: 2008 update. Epilepsia 2009, 50:163–173

41. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. Epileptic Disord 2007, 9:353–412.

42. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. J Child Neurol 20 2005, (suppl 1):S1–S56.

43. aily E, Jonsson H, Lappi M: Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. Epilepsia 2009, 50:206–216.

44. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O: Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Epilepsy Res 1997, 26:389–395.

45. Vigevano F, Cilio MR: Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia 1997, 38:1270–1274.

46. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J: Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. Neurology 2001, 57:1416–1421.

47. Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP, Shaw DE: Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia 1999, 40:1627–1633.

48. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics. 1996;97:375-379

49. Antoniuk SA, Bruck I, Spessatto A, Halick SM, De Bruyn LR, Meister E, De Paola D. Evolução clínica e eletrencefalográfica de 70 pacientes e resposta ao tratamento com hormônio adrenocorticotrófico, prednisona, vigabatrina, nitrazepam e ácido valpróico. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58 (3-A): 683-690

50. Azam M, Bhatti N, Krishin J. Use of ACTH and prednisolone in infantile spasms: experience from a developing country. Seizure 2005; 14: 552-556.

51. Haberlandt E, Weger C, Baumgartner S, Rauchenzauner M, Scholl-Burgi S, Rostasy K, et al. Adrenocorticotropic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. Pediatr Neurol 2010; 42: 21-27

52. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson A, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1773-1778.

53. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead C, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasm: a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics 1996; 97 (3): 375-379

54. Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, Vining EPG. Hig-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. Epilepsy Behav 2009; 14: 674-676.

55. Arya R, Shinnar S, Glauser TA. Corticosteroids for the treatment of infantile spasms: a systematic review. J Child Neurol. 2012 Oct;27(10):1284-8

56. Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. Neuropsychiatr Dis Treat 2009; 5: 289-99.

57. Jaseja H. A plausible explanation for superiority of adreno-cortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). Med Hypotheses 2006; 67 (4): 721-4

58. Baram TZ, Mitchell WG, Hanson RA, Snead OC 3rd, Horton EJ. Cerebrospinal fluid corticotropin and cortisol are reduced in infantile spasms. Pediatr Neurol 1995; 13 (2): 108-10.

59. Partikian A, Mitchell WG. Major adverse events associated with treatment of infantile spasms. J Child Neurol. 2007; 22 (12): 1360-6

14. Anexos

Anexo 1. *Evaluación de la evidencia GRADE comparación dexametasona vs ACTH*

Dexametasona pulsátil comparada con adrenocorticotropina para espasmos infantiles

Paciente o población: los pacientes con espasmos infantiles

Intervención: Dexametasona pulsátil

Comparación: adrenocorticotropina

Resultados	**Riesgos comparativos ilustrativos* (95% IC)**		**Efecto relativo (95% IC)**	**No de participantes (estudios)**	**Calidad de la evidencia (GRADE)**	**Comentarios**
	Riesgo Asumido	Riesgo Correspondiente				
	Adrenocorticotropina	**Dexametasona pulsátil**				
Cambios en el EEG (Desaparición de hipsarritmia) HIPSARRITMIA)	**Población estudiada**		**OR 2.33** (0.34 a 16.18)	18 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖	
	364 por 1000	**571 por 1000** (163 a 902)				
	Moderado					

	364 por 1000	**571 por 1000** (163 a 903)			**Muy bajo**[1]	
Cambios en el EEG (No hipsarritmia pero con actividad epileptiforme)	**Población estudiada**		**OR 0.2** (0.02 a 2.26)	18 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖	
	455 por 1000	**143 por 1000** (16 a 653)				
	Moderado				**Muy bajo**[1]	
	455 por 1000	**143 por 1000** (16 a 654)				
Sin mejora en el EEG	**Población estudiada**		**OR 1.8** (0.19 a 16.98)	18 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖	
	182 por 1000	**286 por 1000** (41 a 791)				
	Moderado				**Muy bajo**[1]	
	182 por 1000	**286 por 1000** (41 a 791)				
Cambios en la frecuencia de las convulsiones (Respondedores)	**Población estudiada**		**OR 0.3** (0.03 a 2.52)	18 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖	
	818 por 1000	**574 por 1000** (119 a 919)				

	Moderado				**Muy bajo**[1]	
	818 por 1000	**574 por 1000** (119 a 919)				
Cambios en la frecuencia de las convulsiones (Parcialmente respondedores-50-99%)	**Población estudiada**		**OR 7.5** (0.59 a 95.38)	18 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖	
	91 por 1000	**429 por 1000** (56 a 905)				
	Moderada				**Muy bajo**[1]	
	91 por 1000	**429 por 1000** (56 a 905)				
Cambios en la frecuencia de las convulsiones-No respondedores	**Población estudiada**		**OR 0.47** (0.02 a 13.1)	18 (1 estudio)	⊕⊖⊖⊖	
	91 por 1000	**45 por 1000** (2 a 567)				
	Moderada				**Muy bajo**[1]	
	91 por 1000	**45 por 1000** (2 a 567)				

* La base para el riesgo asumido (por ejemplo, el grupo de riesgo medio de control en los estudios) se suministra en las notas al final. El riesgo correspondiente (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio

GRADE Grupo de Trabajo grados de evidencia

Alta calidad: La investigación adicional es muy poco probable que cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

Calidad moderada: La investigación adicional es probable que tenga un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Baja calidad: La investigación adicional es muy probable que tengan un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación.

Calidad muy baja: No estamos muy seguros sobre la estimación.

[1] Diseño retrospectivo, bajo tamaño muestral

Anexo 2. *Evaluación e la evidencia GRADE, comparación prednisona VS ACTH*

Evaluación de la calidad							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No of estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Indirecciones	Imprecisión	Otras consideraciones	Prednisona	ACTH	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Mejoria en los espasmos Primera linea												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	14/56 -25%	16/64 -25% 12.5%	OR 1 (0.45 a 2.23)	menos de 0 por 1000 (Menos de menos de 0 por 1000 (Menos de 65 a mas de 117)	□□□□ Muy bajo	Critica
Mejoria en los espasmos Primera linea - Excelente respuesta sin recidiva												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	feb-14 (14.3%)	nov-16 (68.8%) 68.8%	OR 0.08 (0.01 a 0.47)	menos de 538 por 1000 menos de538 por 1000 (Menos de 179 a menos de 666)	□□□□ Muy bajo	Critica
Mejoria en los espasmos Primera linea - Excelente respuesta con recidiva												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	ene-14 (7.1%)	feb-16 (12.5%) 12.5%	OR 0.54 (0.04 a 6.67)	menos de 53 por 1000 menos de 53 por 1000 (Menos de 119 a mas de 363)	□□□□ Muy bajo	Critica

Mejoria en los espasmos Primera linea - Buena respuesta												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	feb-14 (14.3%)	ene-16 (6.3%) 6.3%	OR 2.5 (0.2 a 31)	mas de 80 por 1000 (Menos de mas de 81 por 1000 (Menos de 50 a mas de 613)	□□□□ Muy bajo	Critica
Mejoria en los espasmos Primera linea - Respuesta insatisfactoria												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	sep-14 (64.3%)	feb-16 (12.5%) 12.5%	OR 12.6 (2 a 79.44)	mas de 518 por 1000 (Mas de 97 mas de 518 por 1000 (Mas de 97 a mas de 794)	□□□□ Muy bajo	Critica
Mejoria en los espamos-Segunda linea												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	ago-32 -25%	abr-16 -25% 12.5%	OR 0.94 (0.28 a 3.15)	menos de 11 por 1000 menos de 7 por 1000 (Menos de 87 a mas de 185)	□□□□ Muy bajo	Critica

Mejoria en los espamos-Segunda linea - Excelente respuesta sin recidiva												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	01-ago (12.5%)	03-abr -75% 75%	OR 0.05 (0 a 1.04)	620 fewer per 1000 (from 750 620 fewer per 1000 (from 750 fewer to 7 more)	□□□□ Muy bajo	Critica
Mejoria en los espamos-Segunda linea - Excelente respuesta con recidiva												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	02-ago -25%	0/4 0% 0%	OR 3.46 (0.13 a 90.68)	- -	□□□□ Muy bajo	
Mejoria en los espamos-Segunda linea - Buena respuesta												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	03-ago (37.5%)	0/4 0% 0%	OR 5.73 (0.23 a 142.55)	- -	□□□□ Muy bajo	Critica
Mejoria en los espamos-Segunda linea - Respuesta insatisfactoria												
1	Estudio observacional	serio[1]	no inconsistencias serias	no indirecciones serias	no imprecisiones serias	ninguna	02-ago -25%	01-abr -25% 25%	OR 1 (0.06 a 15.99)	menos de 0 por 1000 (Menos de menos de 0 por 1000 (Menos de 230 a mas de 592)	□□□□ Muy bajo	Critica

Anexo 3. Evaluación de calidad GRADE, prednisolona VS ACTH

Prednisolona comparada con ACTH para espasmos infantiles						
Pacientes o población: Pacientes con espasmos infantiles **Intervención:** Prednisolona **Comparación:** ACTH						
Resultados	**Riesgos comparativos ilustrativos * (IC del 95%)**		**Efecto relativo**	**No de participantes**	**Calidad de la eviencia**	**Comentarios**
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente	**(95% CI)**	**(estudios)**	**(GRADE)**	
	ACTH	**Prednisolona**				
Cese de los espasmos	**Población estudiada**		**OR 0.74**	55	⊕⊕⊕⊕	
	760 por 1000	**701 por 1000** (411 a 886)	(0.22 a 2.46)	(1 estudio)	**Alta**	
	Moderada					
	760 por 1000	**701 por 1000**				

		(411 a 886)				
Cambios en EEG	**Población estudiada**		**OR 1.8** (0.75 a 4.32)	(1 estudio)	156	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	217 por 1000	**333 por 1000** (172 a 545)				
	Moderada					
	65 por 1000	**111 por 1000** (50 a 231)				
Cambios en EEG - Hipsarritmia	**Población estudiada**		**OR 3.5** (0.56 a 22.03)	(1 estudio)	39	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	87 por 1000	**250 por 1000** (51 a 677)				
	Moderada					
	87 por 1000	**250 por 1000** (51 a 677)				

Cambios en EEG - Respondedores	**Población estudiada**		**OR 1.47** (0.08 a 25.32)	(1 estudio)	39	⊕⊕⊕⊕ **Alta**
	43 por 1000	**63 por 1000** (4 a 535)				
	Moderada					
	44 por 1000	**63 por 1000** (4 a 538)				
Cambios en EEG - No hipsarritmia	**Población estudiada**		**OR 0.73** (0.19 a 2.8)	(1 estudio)	39	⊕⊕⊕⊕ **Alta**
	696 por 1000	**625 por 1000** (303 a 865)				
	Moderada					
	696 par 1000	**626 por 1000** (303 a 865)				

Cambios en EEG - EEG normal	**Población estudiada**		**OR 7.33** (0.73 a 73.25)	(1 estudio)	39	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	43 por 1000	**250 por 1000** (32 a 769)				
	Moderada					
	44 por 1000	**252 por 1000** (33 a 771)				
Disminución frecuencia de convulsiones en 50% o mas	**Población estudiada**		**OR 9.95** (3.75 a 26.4)	(1 estudio)	139	⨁⨁⨁⊖ **moderada**[1]
	311 por 1000	**818 por 1000** (629 a 923)				
	Moderada					
	311 por 1000	**818 por 1000** (629 a 923)				

	Población estudiada		**OR 2.2**		55	⨁⨁⨁⨁
Pacientes con reacciones adversas	**440 por 1000**	**634 por 1000** (368 a 836)	(0.74 a 6.5)	(1 estudio)		**Alta**
	Moderada					
	440 por 1000	**634 por 1000** (368 a 836)				
	Población estudiada		**OR 1.48**		525	⨁⨁⨁⨁
Reacciones adversas	**116 por 1000**	**162 por 1000** (100 a 251)	(0.85 a 2.56)	(1 estudio)		**Alta**
	Moderada					
	80 por 1000	**114 por 1000** (69 a 182)				
Reacciones adversas - Gastrointestinal	**Población estudiada**		**OR 1.22**		55	⨁⨁⨁⨁

	200 por 1000	**234 por 1000** (76 a 526)	(0.33 a 4.44)	(1 estudio)	**Alta**	
	Moderada					
	200 por 1000	**234 por 1000** (76 a 526)				
Reacciones adversas - Irritabilidad	**Población estudiada**		**OR 2.11**		55	⨁⨁⨁⨁
	240 por 1000	**400 por 1000** (170 a 683)	(0.65 a 6.82)	(1 estudio)	**Alta**	
	Moderada					
	240 por 1000	**400 por 1000** (170 a 683)				
Reacciones adversas - Somnolencia	**Población estudiada**		**OR 4.8**		55	⨁⨁⨁⨁
	40 por 1000	**167 por 1000** (21 a 648)	(0.52 a 44.15)	(1 estudio)	**Alta**	
	Moderada					

	40 por 1000	**167 por 1000** (21 a 648)				
Reacciones adversas - Infección	**Población estudiada**		**OR 6.49** (0.32 a 131.92)	(1 estudio)	55	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	0 por 1000	**0 por 1000** (0 a 0)				
	Moderada					
	0 por 1000	**0 por 1000** (0 a 0)				
Reacciones adversas - Aumento del apetito	**Población estudiada**		**OR 1.13** (0.23 a 5.59)	(1 estudio)	55	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	120 por 1000	**134 por 1000** (30 a 433)				
	Moderada					
	120 por 1000	**134 por 1000** (30 a 433)				

	Población estudiada		**OR 0.25**		55	⨁⨁⨁⨁
Reacciones adversas - Dermatológico	**120 por 1000**	**33 por 1000** (3 a 262)	(0.02 a 2.6)	(1 estudio)		**Alta**
	Moderada					
	0 por 1000	**0 por 1000** (0 a 0)				
	Población estudiada		**OR 1.28**		55	⨁⨁⨁⨁
Reacciones adversas - Electrolitos	**80 por 1000**	**100 por 1000** (17 a 420)	(0.2 a 8.32)	(1 estudio)		**Alta**
	Moderada					
	80 por 1000	**100 por 1000** (17 a 420)				
	Población estudiada		**OR 2.59**		55	⨁⨁⨁⨁
Reacciones adversas - Neuropsiquiátrico	**0 por 1000**	**0 por 1000**	(0.1 a 66.49)	(1 estudio)		**Alta**

		(0 a 0)				
	Moderada					
	0 por 1000	**0 por 1000** (0 a 0)				
Reacciones adversas - Hipertonía	**Población estudiada**		**OR 0.15** (0.01 a 3.37)	(1 estudio)	55	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	80 por 1000	**13 por 1000** (1 a 227)				
	Moderada					
	80 por 1000	**13 por 1000** (1 a 227)				
Reacciones adversas - Otros	**Población estudiada**		**OR 0.81** (0.18 a 3.62)	(1 estudio)	55	⨁⨁⨁⨁ **Alta**
	160 por 1000	**134 por 1000** (33 a 408)				
	Moderada					
	160 por 1000	**134 por 1000** (33 a 408)				

* La base para el riesgo asumido (por ejemplo, el grupo de riesgo medio de control en los estudios) se suministra en las notas al final. El riesgo correspondiente *(y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio

GRADE Grupo de Trabajo grados de evidencia

Alta calidad: La investigación adicional es muy poco probable que cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

Calidad moderada: La investigación adicional es probable que tenga un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.

Baja calidad: La investigación adicional es muy probable que tengan un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y es probable que cambien la estimación.

Calidad muy baja: No estamos muy seguros sobre la estimación

[1] Diseño retrospectivo