

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

En niños con espasmos infantiles, el tratamiento de elección es la hormona adrenocorticotropa

Ramos Lizana J¹, Rivas Fernández MÁ²

¹Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas. Almería (España).

²Hospital General de Cataluña, Cipro Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Julio Ramos Lizana, jramoslizana@telefonica.net

Palabras clave en inglés: vigabatrine; adrenocorticotropic hormone; spasm, infantile, therapy; adrenal cortex hormones.

Palabras clave en español: vigabatrina; hormona liberadora de corticotropina; espasmos infantiles; corticosteroides.

Fecha de recepción: 22 de octubre de 2012 • **Fecha de aceptación:** 12 de noviembre de 2012

Fecha de publicación del artículo: 28 de noviembre de 2012

Evid Pediatr.2012;8:81.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ramos Lizana J, Rivas Fernández MA. En niños con espasmos infantiles, el tratamiento de elección es la hormona adrenocorticotropa. Evid Pediatr. 2012;8:81.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:81>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

En niños con espasmos infantiles, el tratamiento de elección es la hormona adrenocorticotropa

Ramos Lizana J¹, Rivas Fernández MÁ²

¹Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas. Almería (España).

²Hospital General de Cataluña, Capio Barcelona. Sant Cugat del Vallés. Barcelona (España).

Correspondencia: Julio Ramos Lizana, jramoslizana@telefonica.net

Referencia bibliográfica: Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, 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

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: para el tratamiento de los espasmos infantiles, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) es más efectiva que la vigabatrina (VGB); probablemente, la ACTH es tan efectiva en dosis bajas como en dosis altas y los datos son insuficientes para establecer o descartar la equivalencia de otros corticoides con la ACTH, así como para hacer recomendaciones acerca de otros tratamientos. A largo plazo, con la terapia hormonal se consiguen mejores resultados respecto al desarrollo psicomotor que con la VGB.

Comentario de los revisores: se trata de una revisión sistemática de aceptable calidad. Aunque la evidencia disponible sobre el tratamiento de los espasmos infantiles es en general de calidad media o baja, mientras no se disponga de mejores estudios, parece razonable aceptar que el tratamiento de elección para los espasmos infantiles de causa diferente a la esclerosis tuberosa es la ACTH intramuscular en dosis bajas.

Palabras clave: vigabatrina; hormona liberadora de corticotropina; espasmos infantiles; corticosteroides.

Adrenocorticotropic hormone is the treatment of choice for children with infantile spasms

Abstract

Authors' conclusions: adrenocorticotropic hormone (ACTH) is more effective than vigabatrin (VGB) for the treatment of infantile spasms, low-dose ACTH is probably as effective as high-dose ACTH, data are insufficient to establish or discard the equivalence of other corticoids and ACTH and for making recommendations about other treatments. In the long term, hormonal therapy obtains better outcomes in respect to psychomotor development.

Reviewers' commentary: this is a systematic review with an acceptable quality level. Although the available evidence about the treatment of infantile spasms is in general of low or medium quality, until better studies become available, it seems reasonable to accept that the treatment of choice for infantile spasms, not related to tuberous sclerosis, is low-dose ACTH.

Keywords: vigabatrine; adrenocorticotropic hormone; spasm, infantile, therapy; adrenal cortex hormones.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: revisar la evidencia sobre el tratamiento de los espasmos infantiles.

Diseño: revisión sistemática con metaanálisis.

Fuentes de datos: búsqueda en MEDLINE y EMBASE desde 1966 hasta agosto de 2011.

Selección de estudios: se incluyeron estudios con cualquier

tipo de diseño, publicados en inglés, sobre el tratamiento, el pronóstico y los efectos adversos en niños de 1 a 36 meses con espasmos infantiles y un electrocardiograma (EEG) con hipsarritmia. Se excluyeron los estudios retrospectivos de casos únicos, series de casos con menos de cuatro niños, cartas, resúmenes, datos no publicados y artículos de revisión.

Extracción de datos: se seleccionaron 68 artículos para su revisión, de los cuales finalmente se incluyeron 26 en el análisis. Se valoraron como resultados a corto plazo la remisión total de los espasmos, la resolución de la hipsarritmia, la normaliza-

ción del EEG, la tasa de recurrencias, la mortalidad y los efectos adversos. Como resultados a largo plazo, se valoraron la ausencia de alteraciones epileptiformes en el EEG, la ausencia de crisis epilépticas y un desarrollo psicomotor normal. La calidad metodológica de cada estudio fue valorada por dos autores independientes. Se empleó el sistema de gradación de la calidad de la evidencia de la Academia Americana de Neurología. Los desacuerdos se resolvieron recurriendo a un tercer autor. Para cuantificar la efectividad de la ACTH en comparación con la VGB se realizó un metaanálisis con el método de Cochran-Mantel-Haenszel y el estadístico de Breslow-Day para valorar la homogeneidad de la *odds ratio* (OR) entre los estudios incluidos.

Resultados principales:

• 1. Resultados a corto plazo:

¿Es la ACTH intramuscular más efectiva que la VGB?

Se encontraron dos ensayos clínicos de clase III que mostraron que —excluyendo los pacientes con esclerosis tuberosa— la ACTH sintética en dosis bajas es más efectiva que la VGB. El metaanálisis encontró una OR = 3,10; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,34 a 7,20; $p = 0,0076$.

¿Es la ACTH en dosis bajas igual de efectiva que en dosis altas? Se halló un ensayo clínico de clase I que no encontró diferencias entre la ACTH natural en dosis altas o bajas.

¿Son otras formas de corticoides tan efectivas como la ACTH? En un ensayo clínico aleatorizado de clase III, en el que se excluyeron los pacientes con esclerosis tuberosa, se encontró una tasa de remisión de los espasmos del 76% con la ACTH sintética en dosis de 40-60 UI a días alternos, y del 70% con prednisolona en dosis de 40-60 mg/día. No obstante, el tamaño de la muestra no permite excluir alguna diferencia clínicamente significativa.

¿Son efectivos otros tratamientos? No se encontraron pruebas suficientes para valorar la efectividad de otros tratamientos.

• 2. Resultados a largo plazo:

Un ensayo clínico de clase II mostró mejores resultados respecto al desarrollo psicomotor en niños con espasmos infantiles criptogénicos tratados con terapia hormonal (ACTH o prednisolona) en comparación con los tratados con VGB.

Conclusiones: los revisores concluyen que la ACTH es más efectiva que la VGB; que, probablemente, la ACTH es tan efectiva en dosis bajas como en dosis altas; que los datos son insuficientes para establecer o descartar la equivalencia de otros corticoides con la ACTH, así como para hacer recomendaciones acerca de otros tratamientos; y que a largo plazo se consiguen mejores resultados respecto al desarrollo psicomotor con la terapia hormonal que con la VGB.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: American Academy of Neurology y Child Neurology Society.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los espasmos infantiles constituyen un síndrome epiléptico grave que supone el 4% de las epilepsias de inicio antes de los 14 años. Generalmente, se entiende por síndrome de West la asociación de espasmos infantiles y una alteración en el EEG denominada hipsarritmia. En un 75% de los casos hay una causa subyacente identificable (como la esclerosis tuberosa) o bien están presentes un retraso psicomotor o síntomas neurológicos antes del inicio de los espasmos (casos sintomáticos). En el resto, la causa es desconocida (casos criptogénicos). Aunque la evidencia es escasa, muchos expertos consideran que en los casos secundarios a esclerosis tuberosa el tratamiento de elección es la VGB; en los demás no hay acuerdo en cuanto al fármaco de elección. En 2004, la American Academy of Neurology y la Child Neurology Society publicaron unas recomendaciones sobre el tratamiento de los espasmos infantiles¹. El objetivo de este trabajo es actualizar dichas recomendaciones.

Validez o rigor científico: el diseño del estudio es correcto. Las preguntas son adecuadas y están bien estructuradas. Se observan algunas deficiencias metodológicas: únicamente se incluyeron artículos en inglés, se omitió una búsqueda en la base de datos DARE, la literatura gris o estudios no publicados y la referencia a una revisión sistemática previa². Los autores basan sus conclusiones casi exclusivamente en la calidad de la evidencia, más que en un análisis del balance entre riesgos y beneficios. Si bien la inclusión de estudios de muy diversa calidad metodológica puede ser cuestionable, a la hora de extraer conclusiones los autores se basan en los estudios de mayor calidad. La decisión de efectuar un metaanálisis con los resultados de dos estudios que comparan ACTH y VGB parece pertinente e informativa. La calidad de los estudios disponibles es en general media o baja y resulta difícil extraer conclusiones, dada la gran variabilidad de fármacos, dosis y duración del tratamiento empleados.

Importancia clínica: a pesar de estas limitaciones, la revisión es de gran utilidad. La conclusión más sólida es que la ACTH es tres veces más efectiva que la VGB (OR 3,1). El tamaño del efecto es importante y las medidas de resultado utilizadas son relevantes. La segunda conclusión, que la ACTH en dosis bajas es tan efectiva como en dosis altas, no es tan sólida, pero hasta que no se demuestre que dosis más altas son más efectivas, es razonable emplear dosis más bajas, que producen menos efectos adversos.

Después del año 2004, cuando se publicaron las recomendaciones previas, el estudio más importante sobre el tratamiento de los espasmos infantiles es el United Kingdom Infantile Spasm Study^{3,4}. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico sin cegamiento en el que participaron 107 niños. El peso de este estudio en las conclusiones de la actualización es importante. Una revisión sistemática de la Cochrane Library⁵, en la que también se incluyó este estudio, llegó a conclusiones similares (la evidencia disponible sugiere que el tratamiento hormonal con

ACTH o corticoides consigue la remisión de los espasmos en un porcentaje de casos mayor).

Aplicabilidad en la práctica clínica: mientras se dispone de estudios de mayor calidad, esta revisión sugiere que el tratamiento de elección de los espasmos infantiles –de causa diferente a la esclerosis tuberosa– es la ACTH en dosis bajas (en el rango de 20-40 UI/día de ACTH sintética).

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice Parameter: Medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62:1668-81.
2. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4): CD001770.
3. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasm Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1773-8.
4. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasm Study comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*. 2005;4(11): 712-7.