

Vigabatrina comparado con hormona adrenocorticotrópica para el tratamiento de espasmos infantiles y Síndrome de West

Vigabatrin compared with adrenocorticotropic hormone for the treatment of infantile spasms and West Syndrome

Jesús Vega^{1,2}, *Keryma Acevedo*^{2,3}

Resumen. Objetivo: Determinar los riesgos y beneficios del uso de vigabatrina comparada con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para el tratamiento de espasmos infantiles. **Método:** Se realizó una búsqueda en Epistemonikos. Se extrajeron datos desde las revisiones identificadas. Se realizó un metaanálisis a partir de estudios primarios y se utilizó el método GRADE para la presentación de resultados. **Resultados:** Se identificaron nueve revisiones sistemáticas. Se observó que el uso de vigabatrina en comparación con ACTH disminuye la resolución de espasmos (RR 0,8, IC 95% 0,65 - 0,98) y podría disminuir la resolución de hipsarritmia (RR 0,71, IC 95% 0,48 - 1,05). No fue posible determinar si el uso de vigabatrina disminuye el riesgo de desarrollar efectos adversos (RR 0,75, IC 95% 0,23 - 2,45) por certeza de evidencia muy baja. **Conclusiones:** La evidencia parece inclinarse a favor del uso de ACTH. Sin embargo debe considerarse la necesidad de nuevas investigaciones para esclarecer su seguridad. **Palabras Clave:** Síndrome de West, espasmos infantiles, hormona adrenocorticotrópica, vigabatrina, hipsarritmia.

Abstract. Objective: To determine the risks and benefits of the use of vigabatrin compared to ACTH for the treatment of infantile spasms. **Method:** A search in Epistemonikos was performed. Data were extracted from the identified reviews. A meta-analysis was performed from primary studies and the GRADE method was used to present the results. **Results:** Nine systematic reviews were identified. Vigabatrin use compared to ACTH was found to decrease resolution of spasms (RR 0.8, 95% CI 0.65 - 0.98) and might decrease resolution of hypsarrhythmia (RR 0.71, 95% CI 0.48 - 1.05). It was not possible to determine whether the use of vigabatrin reduces the risk of developing adverse effects (RR 0.75, 95% CI 0.23 - 2.45) due to very low certainty of evidence. **Conclusions:** The evidence seems to lean in favor of the use of ACTH. However, the need for new research should be considered to clarify its safety. **Keywords:** West syndrome, infantile spasms, adrenocorticotropic hormone, vigabatrin, hypsarrhythmia.

1. Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

2. Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

3. Profesora Asistente Clínica. Unidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Correspondencia: Dra. Keryma Acevedo Gallinato. Correo. kacevedo@uc.cl. Av Diagonal Paraguay 362, 8° piso. Santiago Centro, Santiago.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de West corresponde a una encefalopatía epiléptica que se presenta generalmente antes del año de vida y se caracteriza por una triada clínica clásica: presencia de espasmos infantiles, retraso o regresión en el desarrollo psicomotor y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia. Si bien corresponde a una condición poco frecuente, el retraso en su diagnóstico puede implicar graves consecuencias para el desarrollo del niño, por lo que es necesario realizar las pruebas diagnósticas respectivas ante la sospecha clínica e iniciar el tratamiento de manera oportuna.

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se ha usado como fármaco de primera línea para el tratamiento del Síndrome de West y/o espasmos infantiles. Sin embargo, algunas limitaciones asociadas a la disponibilidad del fármaco y su perfil de efectos secundarios, han impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas como la vigabatrina. Este fármaco antiepiléptico ha sido utilizado para el manejo de los espasmos infantiles, particularmente en pacientes con Esclerosis Tuberosa, disminuyendo las crisis epilépticas y reduciendo el progreso de la encefalopatía. No obstante, no existe claridad respecto a su efectividad comparativa con la ACTH.

El objetivo de este trabajo consiste en determinar los beneficios y riesgos del uso de vigabatrina comparado con ACTH para el Síndrome de West mediante la búsqueda de revisiones sistemáticas y su posterior análisis según desenlaces considerados importantes para la toma de decisión clínica.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en Epistemónikos, la cual corresponde a una base de datos de revisiones sistemáticas en salud, que es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Se utilizaron los siguientes términos: “vigabatrin”, “adrenocorticotropic hormone”, “West syndrome”, “infantile spasms”.

Se seleccionaron todas aquellas revisiones sistemáticas que compararan el uso de vigabatrina y ACTH para el tratamiento de Síndrome de West y espasmos infantiles. No se realizó restricción por el año de publicación, el tipo de diseño de los estudios primarios o de los desenlaces evaluados. Se realizó una revisión de la bibliografía de cada revisión sistemática seleccionada para incluir la mayor evidencia posible.

Posteriormente, se revisaron los desenlaces evaluados dentro de cada revisión sistemática identificada. Se priorizaron 7 desenlaces que se consideraron como críticos para la toma de decisiones clínicas en este cuadro clínico: resolución de espasmos, resolución de hipsarritmia, tasa de recaída, evolución con epilepsia subsecuente, pérdida de campo visual, tiempo hasta resolución de espasmos y efectos adversos.

Para el análisis posterior de cada desenlace, se identificaron los estudios primarios que correspondieran a ensayos controlados aleatorizados, dado que corresponden a evidencia de mejor calidad y menor riesgo de sesgo a diferencia de estudios observacionales que no aumentan la certeza de evidencia

existente. Para aquellos desenlaces con datos extraíbles directamente desde las revisiones sistemáticas, se realizó un metaanálisis utilizando la plataforma “RevMan 5”. Para los otros desenlaces se realizó una síntesis narrativa. Finalmente, se elaboró una tabla resumen de resultados con el método GRADE.

RESULTADOS

1. Tipo de evidencia

Se encontraron nueve revisiones sistemáticas [1-9] que incluyeron 10 estudios primarios reportados en 13 referencias [10-22] de los cuales cuatro corresponden a ensayos aleatorizados reportados en siete referencias [10-16].

2. Tipo de pacientes

Todos los ensayos [10-13] incluyeron pacientes previamente diagnosticados con Síndrome de West. Un ensayo [10] realizó el diagnóstico de acuerdo a la clasificación de la International League Against Epilepsy (ILAE). Dos ensayos [11,12] establecieron como criterios de exclusión el uso previo de vigabatrina o corticoesteroides o tener contraindicación médica para el uso de estos fármacos. Un ensayo [11] estableció como criterio de exclusión el diagnóstico previo de esclerosis tuberosa. El promedio de edad fue reportado por todos los ensayos, variando entre 2 y 16 meses de edad con un promedio de 7 meses.

3. Tipo de intervenciones

Todos los ensayos compararon el uso de vigabatrina oral contra ACTH. Los esquemas de vigabatrina utilizados fueron los siguientes: 100 mg/kg/día a 150 mg/kg/día por 20 días [10]; 50 mg/kg/día durante los primeros dos días, luego 100 mg/kg/día hasta el cuarto día

y en caso de no haber respuesta al tratamiento se sube a 150 mg/kg/día [11]; 100 mg/kg/día dividida en dos dosis los primeros dos días y luego se sube a 150 mg/kg/día hasta completar 14 días [12] y 150 mg/kg al día [13]. Tres ensayos [10,11,13] evaluaron el uso de ACTH sintética (tetracosactida) y un ensayo [12] evaluó el uso de ACTH natural. Los esquemas de ACTH fueron los siguientes: tetracosactida 10 UI/ día por 20 días [9], tetracosactida intramuscular 40 UI/día en días alternados por dos semanas [11], ACTH natural 150 UI/m²/día dividida en dos dosis por dos semanas y luego 75 UI/m²/día por una semana [12] y tetracosactida 80 UI por día [13].

4. Tipo de pacientes

Todos los ensayos [10-13] incluyeron pacientes previamente diagnosticados con Síndrome de West. Un ensayo [10] realizó el diagnóstico de acuerdo a la clasificación de la International League Against Epilepsy (ILAE). Dos ensayos [11,12] establecieron como criterios de exclusión el uso previo de vigabatrina o corticoesteroides o tener contraindicación médica para el uso de estos fármacos. Un ensayo [11] estableció como criterio de exclusión el diagnóstico previo de esclerosis tuberosa. El promedio de edad fue reportado por todos los ensayos, variando entre 2 y 16 meses de edad con un promedio de 7 meses.

5. Tipo de intervenciones

Todos los ensayos compararon el uso de vigabatrina oral contra ACTH. Los esquemas de vigabatrina utilizados fueron los siguientes: 100 mg/kg/día a 150 mg/kg/día por 20 días [10]; 50 mg/kg/día durante los primeros dos días,

luego 100 mg/kg/día hasta el cuarto día y en caso de no haber respuesta al tratamiento se sube a 150 mg/kg/día [11]; 100 mg/kg/día dividida en dos dosis los primeros dos días y luego se sube a 150 mg/kg/día hasta completar 14 días [12] y 150 mg/kg al día [13]. Tres ensayos [10,11,13] evaluaron el uso de ACTH sintética (tetracosactida) y un ensayo [12] evaluó el uso de ACTH natural. Los esquemas de ACTH fueron los siguientes: tetracosactida 10 UI/ día por 20 días [9], tetracosactida intramuscular 40 UI/día en días alternados por dos semanas [11], ACTH natural 150 UI/m²/día dividida en dos dosis por dos semanas y luego 75 UI/m²/día por una semana [12] y tetracosactida 80 UI por día [13].

6. Desenlaces

La información sobre los efectos de vigabatrina comparado con la ACTH está basada en cuatro ensayos aleatorizados que incluyeron 160 pacientes. Cuatro ensayos midieron el desenlace resolución de espasmos (160 pacientes) [10-13]. Tres ensayos midieron el desenlace resolución de hipsarritmia (88 pacientes) [10-12]. Dos ensayos midieron el desenlace de epilepsias subsecuentes (51 pacientes) [10,12]. Dos ensayos midieron el desenlace efectos adversos (119 pacientes) [10,11]. Ninguna revisión permitió la extracción de datos de los desenlaces tasa de recaída, pérdida de campo visual y tiempo de resolución de espasmos, por lo que la información de dichos desenlaces se presentan como síntesis narrativa (Tabla 1).

Respecto a los cuatro desenlaces en los cuales se realizó un metaanálisis en base a los datos extraíbles, se observó

que 610/1000 pacientes que usaron vigabatrina presentaron una resolución de sus espasmos en comparación a 857/1000 pacientes que usaron ACTH, vale decir 152 pacientes más en el segundo grupo (RR 0,8, IC 95% 0,65 – 0,98) con una calidad de evidencia moderada. En segundo lugar, se observó que 609/1000 pacientes que usaron vigabatrina presentaron una resolución de hipsarritmia en comparación a 857/1000 pacientes que usaron ACTH, una diferencia de 248 pacientes (RR 0,71, IC 95% 0,48 – 1,05) con una calidad de evidencia baja. Con respecto al desarrollo de epilepsia subsecuente, se observó una diferencia de 3 pacientes entre ambos grupos (270 versus 273/1000 para vigabatrina y ACTH, respectivamente - RR 0,09, IC 95% 0,40 – 2,45) con una calidad de evidencia baja. Finalmente, la calidad de evidencia fue muy baja los efectos adversos observados en 307/1000 pacientes tratados con vigabatrina, comparados con 409/1000 pacientes que usaron ACTH (RR 0,75, IC 95% 0,23 a 2,45).

En relación a los tres desenlaces presentados como síntesis narrativa, se observó que los pacientes usuarios de vigabatrina presentaron menores tasas de recaídas en comparación a pacientes usuarios de hormona adrenocorticotrópica, con una calidad de evidencia baja. Respecto de la pérdida de campo visual, no fue posible realizar una comparación entre ambos medicamentos dado que la evidencia fue insuficiente y con una calidad muy baja. Finalmente, sobre el tiempo hasta la resolución de espasmos, podría haber poca o nula diferencia entre el uso de vigabatrina y hormona adrenocorticotrópica, pero la calidad de evidencia es baja.

Tabla 1: Resumen de resultados por método GRADE

Vigabatrina comparada con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para el tratamiento de espasmos infantiles y Síndrome de West				
Pacientes	Pacientes con espasmos infantiles y/o Síndrome de West			
Intervención	Vigabatrina			
Comparación	ACTH			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON ACTH	CON vigabatrina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Resolución de espasmos	762 por 1000	610 por 1000	RR 0,80 (0,65 a 0,98)	⊗⊗⊗○ ¹ Moderada
	Diferencia: 152 menos (Margen de error: 267 a 15 menos)			
Resolución de hiparritmia	857 por 1000	609 por 1000	RR 0,71 (0,48 a 1,05)	⊗⊗○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 248 menos (Margen de error: 446 menos a 43 más)			
Tasa de recaída	Cuatro revisiones [1], [2], [6], [7] reportaron que la tasa de recaídas con vigabatrina es menor a la de ACTH. Tres revisiones [1], [6], [7] presentaron una tasa de recaída del 8% para el grupo que recibió vigabatrina y de un 24% para el grupo control. Una revisión [2] reportó que la tasa de recaída en pacientes tratados con vigabatrina sería de un 5% y en pacientes con ACTH de un 26%.			⊗⊗○○ ^{1,2} Baja
Epilepsias subsecuentes	273 por 1000	270 por 1000	RR 0,99 (0,40 a 2,45)	⊗⊗○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 3 menos (Margen de error: 164 menos a 395 más)			
Pérdida del campo visual	No se encontró ningún ensayo evaluando pérdida del campo visual en pacientes con Síndrome de West. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Una revisión [1] reportó una relación directamente proporcional entre la dosis y duración del tratamiento con vigabatrina administrada y la extensión de la pérdida del campo visual. Ninguna de las revisiones sistemáticas reportó pérdida del campo visual relacionado con el uso de ACTH.			⊗○○○ ^{2,3,4,5} Muy baja
Tiempo hasta la resolución de espasmos	Seis revisiones [1], [2], [3], [6], [7], [8] reportaron que los pacientes que reciben vigabatrina demoran entre 1 a 14 días en conseguir una resolución de los espasmos, en comparación a los 2 a 12 días para quienes reciben ACTH. Una revisión [1] reportó que en un ensayo el 64% de los pacientes respondieron al tratamiento con vigabatrina dentro de los primeros 5 días [10]. Otro ensayo reportó una demora de 2 semanas tanto para el tratamiento con ACTH como para el de vigabatrina [12]. Una revisión [2] reportó que un 30% de los pacientes que fueron tratados con vigabatrina respondieron en los primeros 3 días, mientras que un 53% de los pacientes que usaron ACTH respondieron en los primeros 5 días.			⊗⊗○○ ^{1,6} Baja
Efectos adversos	409 por 1000	307 por 1000	RR 0,75 (0,23 a 2,45)	⊗○○○ ^{1,2,6} Muy baja
	Diferencia: 102 menos (Margen de error: 315 menos a 593 más)			

Revisión de temas

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos **CON ACTH** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Vigabatrina** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que para la mayoría de los ensayos no se reportó con claridad la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de la asignación, además de existir un elevado riesgo de sesgo de reporte.
2. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente. En cuanto al desenlace tasa de recaída y pérdida del campo visual se decidió disminuir un nivel de certeza ya que la evidencia proviene de estudios con tamaño muestral pequeño y pocos eventos.
3. Estudio observacional.
4. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que la pérdida del campo visual fue reportada por estudios no comparativos en pacientes que habían recibido vigabatrina.
5. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta, dado que la información proviene de estudios que incluyeron a pacientes utilizando vigabatrina, independiente de la patología.
6. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, ya que los ensayos presentan resultados contradictorios.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊗ ⊗ ⊗ ⊗

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊗ ⊗ ⊗ ○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊗ ⊗ ○ ○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊗ ○ ○ ○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

DISCUSIÓN

Las conclusiones de este resumen son aplicables para pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de West o espasmos infantiles. A su vez, es posible que los resultados sean extrapolables a pacientes pediátricos que ya han recibido anteriormente algún tipo de tratamiento para este síndrome.

Esta evidencia no es aplicable a población infantil diagnosticada con Síndrome de West asociado a esclerosis tuberosa, dado que el tratamiento de primera línea para estos casos corresponde a vigabatrina [23].

Los desenlaces seleccionados son aque-

llos considerados críticos para la toma de decisiones de acuerdo a la opinión de los autores de este trabajo y coinciden en general con los evaluados por las revisiones sistemáticas identificadas.

La evidencia muestra que el uso de vigabatrina no sería superior comparado a la ACTH en la resolución de espasmos y resolución de hipsarritmia. Sin embargo, existe incertidumbre en este último desenlace, dado que la certeza de la evidencia es baja. Por otro lado, el riesgo de presentar recaídas podría ser menor en aquellos pacientes que usan vigabatrina comparado con la ACTH, pero la certeza de la evidencia es baja.

El uso de vigabatrina en comparación al uso de ACTH podría resultar en poca o nula diferencia en el desarrollo de epilepsias subsecuentes y en el tiempo hasta la resolución de espasmos, pero la certeza de evidencia es baja. Adicionalmente, es difícil separar la etiología como un factor determinante en este resultado en particular.

Por otra parte, si bien el uso de vigabatrina se ha asociado a reducción y pérdida del campo visual, no existe claridad respecto de la seguridad de las intervenciones dado que la certeza de la evidencia es muy baja. En consecuencia, el balance entre beneficios y daños parece inclinarse a favor del uso de la ACTH. Sin embargo, se considera que la toma de decisión debe realizarse de manera individualizada, teniendo en cuenta el acceso a los tratamientos, y que además se requiere realizar nuevas investigaciones centradas en los posibles riesgos y efectos adversos de las intervenciones para esclarecer su seguridad.

Ninguna de las revisiones identificadas realizó un análisis de costo-efectividad comparando las intervenciones de interés. El costo del tratamiento con vigabatrina puede ser menor comparado con la ACTH y además, es de administración por vía oral. Sin embargo, considerando los potenciales beneficios del uso de la ACTH en comparación con la vigabatrina, es necesario contar con nuevos estudios que evalúen comparativamente los costos y beneficios de las intervenciones.

Considerando la información presentada en este trabajo, la mayoría de los tratantes deberían inclinarse a favor del uso de ACTH por sobre la vigabatrina para el tratamiento de Síndrome

de West, basado principalmente en el potencial beneficio observado. No obstante, es posible que existan dudas o preocupaciones con respecto a la ACTH debido a que debe administrarse por vía intramuscular, se relaciona con una potencial mayor tasa de recaída y existe considerable incertidumbre sobre el desarrollo de efectos adversos en comparación con vigabatrina, lo cual podría llevar a que los pacientes se inclinen en contra de su uso. En este escenario, es importante que la toma de decisión se produzca de manera informada, considerando los beneficios y riesgos que presentan ambas alternativas, para poder llegar a una resolución adecuada para la salud y bienestar de cada paciente.

Los resultados de este resumen son concordantes, en líneas generales, con las conclusiones de las revisiones sistemáticas analizadas. La *International League Against Epilepsy (ILAE)* recomienda el uso de ACTH para la resolución de espasmos a corto plazo. Con respecto al Síndrome de West de etiología desconocida, la guía reporta que el uso de este fármaco en comparación con vigabatrina podría tener mejores resultados en el desarrollo neurológico posterior del niño [24]. Pese a esto, se reconoce transversalmente, la necesidad de tratar en forma adecuada y urgente los pacientes con diagnóstico de espasmos infantiles o Síndrome de West, destacando la importancia de un tratamiento y seguimiento integral, lo que ha sido trabajado a nivel chileno en el Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Espasmos Infantiles, que próximamente debiera estar disponible a través del Ministerio de Salud [25]. Los desafíos del manejo de esta encefalopatía no sólo incluyen los aspectos médicos, sino también hay as-

pectos fundamentales, como son los costos, acceso a medicamentos, disponibilidad de los fármacos, entre otros.

Es probable que las conclusiones obtenidas en este resumen puedan ser modificadas por futura evidencia, debido al bajo nivel de certeza que entregan los trabajos actualmente disponibles. Respecto a las conclusiones obtenidas sobre la resolución de espasmos, estas podrían cambiar ya que la certeza de la evidencia es moderada. No se identificaron ensayos en curso evaluando esta pregunta en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud. Tampoco se identificaron revisiones sistemáticas en curso en el registro PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*). Además, el trabajo ICISS, publicado en 2017, aunque presenta la posibilidad de la terapia combinada con vigabatrina y esteroides, alternativa que podría ser considerada y requiere también de más seguimientos.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Agradecimientos: Rocío Bravo, Proyecto Epistemonikos, por la revisión de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead OC 3rd; Child Neurology Society; American Academy of Neurology. 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 Jun 12;78(24):1974-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf. PMID: 22689735; PMCID: PMC3369510.
2. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Ann Pharmacother*. 2013 May;47(5):744-54. doi: 10.1345/aph.1R535. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23606552.
3. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;(6):CD001770. doi: 10.1002/14651858.CD001770.pub3. PMID: 23740534.
4. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr;40(2):63-84. doi: 10.1097/WNF.0000000000000200. PMID: 28288483.
5. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS, Virgili G, Mugelli A, De Masi S, Guerrini R. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Feb;59(2):297-314. doi: 10.1111/epi.13981. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29270989.
6. Mackay M, Weiss S, Snead OC 3rd. Treatment of infantile spasms: an evidence-based approach. *Int Rev Neurobiol*. 2002;49:157-84. doi: 10.1016/s0074-7742(02)49012-5. PMID: 12040891.
7. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D, Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E,

- Snead OC 3rd; American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1668-81. doi: 10.1212/01.wnl.0000127773.72699.c8. PMID: 15159460; PMCID: PMC2937178.
8. Hancock E, Osborne JP, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):624-34. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00299-6. PMID: 11701267.
 9. Raga SV, Wilmshurst JM. Epileptic spasms: Evidence for oral corticosteroids and implications for low and middle income countries. *Seizure*. 2018 Jul;59:90-98. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.008. Epub 2018 May 26. PMID: 29787923.
 10. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*. 1997 Dec;38(12):1270-4. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x. PMID: 9578521.
 11. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1773-8. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17400-X. PMID: 15541450.
 12. Askalan R, Mackay M, Brian J, Otsubo H, McDermott C, Bryson S, Boyd J, Snead C 3rd, Roberts W, Weiss S. Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol*. 2003 Mar;18(3):165-70. doi: 10.1177/08830738030180030801. PMID: 12731640.
 13. Omar FZ, Al-Abdulwahab NO, Ali BM, Karashi FA, Al-Musallam SA. Vigabatrin versus ACTH in the treatment of infantile spasms. *Neurosciences (Riyadh)*. 2002 Jan;7(1):18-21. PMID: 23978884.
 14. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):712-7. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70199-X. PMID: 16239177.
 15. Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; trial steering committee on behalf of participating investigators. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multicentre randomised trial. *Arch Dis Child*. 2010 May;95(5):382-6. doi: 10.1136/adc.2009.160606. PMID: 20457702.
 16. Vigevano F, Cilio MR, Claps D, Faberi A, Gisondi A. Vigabatrin versus ACTH as first line therapy in West syndrome [Vigabatrin versus ACTH come terapia di prima scelta nella sindrome di West]. *Bollettino lega Italiana contro l'epilessia*

- 1994;86/87:115-6.
17. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1691-4. doi: 10.1212/wnl.52.8.1691. Erratum in: *Neurology* 2000 Jan 25;54(2):539. PMID: 10331702.
 18. Cohen-Sadan S, Kramer U, Ben-Zeev B, Lahat E, Sahar E, Nevo Y, Eidlitz T, Zeharia A, Kivity S, Goldberg-Stern H. Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *Eur J Neurol*. 2009 Apr;16(4):482-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02498.x. PMID: 19348622.
 19. Ibrahim S, Gulab S, Ishaque S, Saleem T. Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH--a developing country perspective. *BMC Pediatr*. 2010 Jan 15;10:1. doi: 10.1186/1471-2431-10-1. PMID: 20078871; PMCID: PMC2820464.
 20. Demarest ST, Shellhaas RA, Gaillard WD, Keator C, Nickels KC, Hussain SA, Loddenkemper T, Patel AD, Saneto RP, Wirrell E, Sánchez Fernández I, Chu CJ, Grinspan Z, Wusthoff CJ, Joshi S, Mohamed IS, Stafstrom CE, Stack CV, Yozawitz E, Bluvstein JS, Singh RK, Knupp KG; Pediatric Epilepsy Research Consortium. The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: Observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2017 Dec;58(12):2098-2103. doi: 10.1111/epi.13937. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29105055; PMCID: PMC5863227.
 21. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Leister E, Loddenkemper T, Grinspan Z, Hartman AL, Kossoff EH, Gaillard WD, Mytinger JR, Joshi S, Shellhaas RA, Sullivan J, Dlugos D, Hamikawa L, Berg AT, Millichap J, Nordli DR Jr, Wirrell E; Pediatric Epilepsy Research Consortium. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol*. 2016 Mar;79(3):475-84. doi: 10.1002/ana.24594. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26704170; PMCID: PMC5902168.
 22. Ahmed R. Comparative study of corticotrophin vs vigabatrin therapy in infantile spasms. *Pak J Med Sci*. 2007 Jan;23(1):141-144
 23. Curatolo P, Jówiak S, Nabbout R; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Nov;16(6):582-6. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.05.004. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22695035.
 24. Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97. doi: 10.1111/epi.13057. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122601.
 25. Position Statement. American Epilepsy Society calls for immediate access to accepted treatments for Infantile Spasms. American Epilepsy Society. <https://cms.aesnet.org/about/position-statements/american-epilepsy-society-calls-for->

- immediate-access-to-accepted-treatments-for-infantile-spasms
Acceso 13 marzo 2022.
26. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* Jan 2017;16(1):33-42.[doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30294-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30294-0)