

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



“EFICACIA DE PREDNISOLONA VERSUS COTRICOTROPINA
EN EL TRATAMIENTO DE LOS ESPASMOS INFANTILES:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:
HUGO CÉSAR BUSTAMANTE CHÁVEZ

ASESOR:
M.C ALFONSO ALVARADO SANTOS

CO-ASESOR
Dr. KEVIN PACHECO BARRIOS

CAJAMARCA-PERÚ

2019

DEDICADO A

A mis padres, Anibal y Magdalena, por darme la vida y por enseñarme a llevarla con dignidad y felicidad. A ellos me debo.

A mis hermanos, Eder y Yover, por la motivación de mejorarme a mí mismo y no desfallecer en el intento.

A mi primo, Viterman, por su apoyo incondicional, paciencia y comprensión durante este camino.

A mis amigos, quienes compartieron su filosofía de vida y aportaron a mi formación personal y profesional.

AGRADECIMIENTOS

A mi Asesor de tesis, M.C Alfonso Alvarado Santos por el apoyo para la culminación del presente trabajo de investigación.

A mi Co-Asesor, Dr. Kevin Pacheco Barrios, por guiarme en el proceso del desarrollo de la presente tesis.

Al Dr. Pedro Ortiz Oblitas, Cristian Hobán Vergara por motivar e impulsar mi iniciación en la investigación científica.

A la Universidad Nacional de Cajamarca por acogerme en sus aulas durante estos siete años de formación académica.

ÍNDICE

1	RESUMEN	4
2	INTRODUCCIÓN	6
3.	MÉTODOLOGÍA.....	16
	3.1. Criterios de consideración de estudios para la revisión.....	16
	3.2. Métodos de búsqueda.....	18
	3.3. Recolección de datos y análisis.....	18
	3.4. Plan de análisis de datos	22
4.	RESULTADOS	23
	4.1. Características de los estudios	23
	4.2. Respecto a las medidas de resultado	32
	4.3. Riesgo de sesgo	32
	4.4. Efecto sobre los resultados	36
5.	DISCUSIÓN.....	39
6.	CONCLUSIÓN	42
7.	FINACIAMIENTO	42
8.	CONFLICTO DE INTERESES	42
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
10.	APÉNDICE	49
	1. Estrategia de búsqueda	49

1 RESUMEN

Introducción: Los espasmos infantiles son una encefalopatía de difícil tratamiento.

Objetivo: Comparar la eficacia de prednisolona versus corticotropina (ACTH) en el tratamiento de los espasmos infantiles. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática. Se incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados hasta febrero del 2019 que evaluaron la eficacia de prednisolona frente a corticotropina en los espasmos infantiles. Se realizó búsqueda en CENTRAL (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, Web of Science y SCOPUS. Se utilizó el Riesgo Relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% luego se procedió a realizar el metaanálisis. El protocolo del estudio fue registrado en PROSPERO (CRD42019125590). **Resultados:** Se encontraron en total 10 ensayos clínicos aleatorizados, 02 ensayos doble ciego y 03 ensayos multicéntricos. Cuatro ECA compararon eficacia de la prednisolona versus ACTH sobre el cese de los espasmos a los 14 días de iniciado el tratamiento y 03 ECA compararon la eficacia de prednisolona vs ACTH en el cese de los espasmos a los 28 días de iniciado el tratamiento. Los estudios tuvieron un tamaño de muestra bajo y presentaron alto riesgo de sesgo. Los ECA agrupados mostraron que no existe diferencia significativa entre la eficacia de prednisolona y ACTH a los 14 días (3 ECA, RR: 1.06; IC del 95%: 0.67-1.68) ni a los 28 días (2 ECA; RR: 1.27; IC del 95%: 0.32-5.01) luego de iniciado el tratamiento. La tasa promedio de eventos adversos totales para prednisolona fue de 0.25 (IC del 95%: 0.12 - 0.40) y para ACTH de 0.13 (IC del 95%: 0.07-0.20). **Conclusión.** Los ECAs sugieren similar eficacia entre prednisolona y corticotropina intramuscular a los 14 y a los 28 días de iniciado el tratamiento. La tasa de eventos adversos entre prednisolona y corticotropina son similares. Se necesitan estudios con mejor diseñados para proporcionar una conclusión.

Palabras clave: Espasmos infantiles, prednisolona, corticotropina, corticoides

ABSTRACT

Introduction: Infantile spasms are an encephalopathy that is difficult to treat. **Objective:** To compare the efficacy of prednisolone versus corticotropin (ACTH) in the treatment of infantile spasms. **Methods:** A systematic review was carried out. We included randomized clinical trials (RCTs) published until February 2019 that evaluated the efficacy of prednisolone against corticotropin in infantile spasms. Search was performed in CENTRAL (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, Web of Science and SCOPUS. The Relative Risk (RR) and its 95% confidence interval were used, then the meta-analysis was carried out. The study protocol was registered in PROSPERO (CRD42019125590). **Results:** A total of 10 randomized clinical trials, 02 double blind trials and 03 multicentre trials were found. Four RCTs compared the efficacy of prednisolone versus ACTH on the cessation of spasms at 14 days after starting treatment and 03 RCTs compared the efficacy of prednisolone vs ACTH in the cessation of spasms 28 days after starting treatment. The studies had a low sample size and presented a high risk of bias. The pooled RCTs showed that there was no significant difference between the efficacy of prednisolone and ACTH at 14 days (3 RCTs, RR: 1.06, 95% CI 0.67-1.68) or at 28 days (2 RCTs, RR: 1.27; 95% CI: 0.32-5.01) after starting treatment. The average rate of total adverse events for prednisolone was 0.25 (95% CI 0.12-0.40) and for ACTH 0.13 (95% CI 0.07-0.20). **Conclusion.** The RCTs suggest similar efficacy between prednisolone and intramuscular corticotropin at 14 and 28 days after the start of treatment. The rate of adverse events between prednisolone and corticotropin are similar. Studies with better designed to provide a conclusion are needed.

Key words: Infantile spasms, prednisolone, corticotropin, corticosteroids.

2 INTRODUCCIÓN

Los espasmos infantiles son una encefalopatía de difícil tratamiento asociada a hipsarritimia en el electroencefalograma (EEG) y retardo en el crecimiento del niño(1).

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es preferible en el control a corto plazo de los espasmos (evidencia del nivel B) y los esteroides orales son probablemente efectivos en el control a corto plazo de los espasmos (evidencia del nivel C)(2, 3). Estudios recientes han sugerido que la prednisolona tienen eficacia superior a la ACTH(4-6).

Se ha reportado que dosis altas de prednisolona (4-8mg/kg/día, máximo 60 mg/día) tienen similar eficacia que la ACTH(7) aunque se desconoce el mecanismo preciso de la disminución de los espasmos(8). Actualmente, no existe un consenso general sobre el uso de prednisolona en la terapia de primera línea de los espasmos infantiles. Se desconoce la eficacia comparativa entre prednisolona y ACTH, la duración óptima del tratamiento y los efectos adversos de ambos medicamentos.

Se pretende realizar el siguiente estudio ya que los espasmos infantiles continúan siendo una epilepsia de difícil tratamiento y no existe un consenso respecto a qué medicamento dentro de las opciones hormonales disponibles, sería el más efectivo. Por otro lado, en entornos donde el costo de acceso al tratamiento con ACTH es superior, se requieren estudios que comparen la eficacia con otros corticoides orales como la prednisolona. En el Perú, este último cuenta con la aprobación de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Además, actualmente se dispone de pocos estudios y no se cuenta con ninguna revisión sistemática o metaanálisis que compare individualmente la eficacia de prednisolona versus corticotropina en el tratamiento de los espasmos infantiles.

Antecedentes

Hussain SA(9), en una publicación del 2018, reafirma el desafío en el manejo de los espasmos infantiles debido a la escases de terapias efectivas que sean bien toleradas por los pacientes. Incluso después de un tratamiento inicialmente exitoso persiste el riesgo de recaída y las terapias más efectivas representan un riesgo considerable con la administración a largo plazo. Se está usando la ausencia de los espasmos epilépticos y la hipsarritmia como indicadores de respuesta al tratamiento a corto plazo. Por el contrario, la duración de la libertad de crisis y las mediciones del rendimiento intelectual en la infancia y la adultez se usa indicadores de respuesta al tratamiento a largo plazo. Reportó además que, si bien es cierto, la terapia hormonal y la vigabatrina, muestran una eficacia de moderada a alta, también presentan importantes efectos secundarios.

Song JM, et al(10) en una revisión sistemática del 2017 proporciona una visión general del tratamiento de los espasmos infantiles. Recuperó estudios en humanos publicados en PubMed y EMBASE durante el 2005-2015 cuyos sujetos de estudio sfueron pacientes con diagnóstico clínico de espasmos infantiles y evaluaron tratamientos farmacológicos o dietéticos como intervenciones y comparadores. Incluyeron 55 estudios (1 un metanálisis, 9 ensayos controlados aleatorios, 21 estudios prospectivos y 24 estudios retrospectivos) y encontraron que además de la hormona adrenocorticotrópica o los esteroides y la vigabatrina, medicamentos como el topiramato, levetiracetam, zonisamida y valproato de sodio con benzodiazepina (clonazepam o nitrazepam) son posibles fármacos para tratar el síndrome de West. Reportaron, además, que la dieta cetogénica y la dieta modificada de Atkins también era efectivas el tratamiento de los espasmos infantiles.

Wanigasinghe J, et al(3) en un ensayo clínico aleatorizado, de grupo paralelo, realizaron un seguimiento a largo plazo (hasta 12 meses) a bebés con síndrome de West no tratado, se asignaron al azar para recibir 14 días de prednisolona (40-60 mg/día) o ACTH intramuscular de acción prolongada (40-60 UI en días alternos). Se evaluó el control de los espasmos a los tres, seis y doce meses. El número total de niños tratados fue de 97 (48 prednisolona; 49 ACTH). Todos completaron el curso de tratamiento. Ochenta y cinco, 82 y 76 niños estaban disponibles para el seguimiento a los tres, seis y 12 meses. Se encontró que la probabilidad de cese de espasmo a los tres meses fue significativamente mayor para prednisolona (64.6%) que para ACTH (38.8%) ($P=0.01$; odds ratio=2.9; intervalo de confianza del 95%=1.3-6.6). Sin embargo, el cese de los espasmos no fue estadísticamente significativo a los seis meses ($p=0.19$) y doce meses ($p=0.13$), aunque hubo una tendencia a favor de la prednisolona en ambos puntos de tiempo (58.3% versus 44.9% a los seis meses y 56.2% versus 40.8% a los 12 meses). Después de la remisión inicial en el día 14, la probabilidad de una recaída en los próximos 12 meses no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento ($p=0.1$). Por lo tanto, el control de los espasmos a los tres meses fue significativamente mejor si se trató inicialmente con prednisolona. El riesgo de recaída después de la remisión inicial fue similar en los dos grupos.

En el 2015, Wanigasinghe J, et al(11) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, paralelo sobre la eficacia de la prednisolona oral frente a la corticotropina intramuscular en el control inmediato y continuo del espasmo en el síndrome de West. Los recién diagnosticados con síndrome de West fueron aleatorizados para recibir 14 días de prednisolona oral (40-60 mg/día) u hormona adrenocorticotrópica sintética por vía intramuscular de acción prolongada (40-60 UI/día). Se evaluó la remisión de espasmos infantiles el día 14, la remisión electroclínica (cese del espasmo + resolución de la

hipsarrítmia en un electroencefalograma de 30 minutos) el día 14 y el cese continuo de los espasmos durante 28 días. Entre los resultados, se encontró que noventa y siete pacientes se inscribieron en el estudio, 48 de los cuales recibieron prednisolona y 49 recibieron ACTH. Para el día 14, el cese de los espasmos infantiles se produjo en 28/48 (58,3%) de los bebés con prednisolona en comparación con solo 18/49 (36,7%) de los niños que recibieron hormona adrenocorticotrópica ($p=0,03$) y una remisión electroclínica en 21 con prednisolona en comparación con nueve hormona adrenocorticotrópica ($p=0,007$). El control del espasmo de manera sostenida durante 28 días consecutivos después de la remisión electroclínica ocurrió en 15 niños del grupo de prednisolona en comparación con seis en la hormona adrenocorticotrópica ($p=0,008$). El número total de días requeridos para el cese del espasmo fue significativamente menor en los pacientes tratados con prednisolona ($3,85 \text{ días} \pm 2,4$) en comparación con la hormona adrenocorticotrópica ($8,65 \text{ días} \pm 3,7$) ($p=0,001$). Entre los pacientes que no lograron la remisión, hubo una tendencia no significativa hacia una mayor reducción cuantitativa de los espasmos con prednisolona que con la hormona adrenocorticotrópica ($p=0,079$). Por lo tanto, la hormona adrenocorticotrópica sintética de 40-60 UI/día no produjo tasas superiores de remisión clínica o electroencefalográfica en comparación con la prednisolona de 40-60 mg / día. Además, el número de pacientes que lograron la remisión electroclínica fue significativamente superior cuando se utilizó prednisolona que hormona adrenocorticotrópica.

Gonzalez-Giraldo E, et al(12) en un estudio retrospectivo publicada en el 2018, evaluó el tratamiento de los espasmos infantiles con corticosteroides orales de dosis alta en 87 niños del Hospital Johns Hopkins. Para ello revisó los gráficos de bebés con espasmos infantiles y fueron tratados con prednisolona oral en dosis altas (40-60 mg/día) desde enero de 2006 hasta diciembre de 2016. La respuesta electroclínica se definió como un espasmo clínico:

libertad y resolución de la hipsarritmia dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Se evaluó la presencia de espasmos infantiles a los tres meses y los efectos adversos a lo largo del tratamiento. Durante el período de 10 años, se trataron 87 bebés con espasmos infantiles de inicio reciente. La respuesta electroclínica ocurrió en el 64% de los lactantes en dos semanas; El 62% estuvo libre de espasmos a los tres meses. El 52% tenía efectos secundarios, principalmente irritabilidad, aumento de peso y reflujo gastroesofágico. El cinco por ciento tuvo eventos adversos importantes, que incluyen sangrado gastrointestinal (n=2), reactivación del virus del herpes simple (n=1) y enterocolitis necrotizante (n=1). Por lo tanto, estos resultados demostraron que la prednisolona oral en dosis altas es muy eficaz para el tratamiento de los espasmos infantiles de inicio reciente, con pocos efectos adversos importantes. La prednisolona oral representa una alternativa menos costosa y fácilmente disponible a las inyecciones de hormonas adrenocorticotrópicas.

Kulsoom S, et al(13), determinaron el perfil clínico, la etiología y el resultado del tratamiento en 36 niños con espasmos infantiles que asisten al hospital de atención terciaria en Karachi, Pakistán desde 2010 a 2015. El estudio incluyó pacientes que recibieron tratamiento durante seis semanas para documentar la respuesta. La respuesta al tratamiento se categorizó como respuesta completa, respuesta parcial (> 50% mejoría) y no respuesta. La edad de presentación de los espasmos fue de 4.6 ± 2.1 meses. La proporción hombre/mujer fue de 2:1. La consanguinidad y el retraso motor del desarrollo se observaron en 66.6% y 89% respectivamente. Predominó la etiología sintomática (61%) y la causa isquémica hipóxica (32%) fue la causa subyacente más frecuente. Se utilizaron múltiples fármacos antiepilépticos para el control de las convulsiones y la vigabatrina fue el fármaco más utilizado (88%). La respuesta al tratamiento a corto plazo no fue diferente en los espasmos infantiles idiopáticos o

sintomáticos. El estudio concluyó que la mayoría de los pacientes tenían espasmos infantiles sintomáticos de naturaleza tónico-clónica generalizados junto con sacudidas mioclónicas.

Bases teóricas

En la actualidad, el término síndrome de espasmos infantiles define un síndrome epiléptico que se presenta frecuentemente en niños menores de 1 año (14). El Síndrome de West se refiere a un tipo de espasmo infantil, caracterizada por la combinación de espasmos agrupados e hipsarritmia en un EEG y el desarrollo o regresión cerebral retardada (actualmente, ya no se requiere que ocurra un desarrollo tardío antes del inicio de los espasmos)(15). Aunque con menos frecuencia, también puede existir hipsarritmia sin espasmos infantiles o espasmos infantiles sin hipsarritmia. Existe una creciente evidencia de que los espasmos infantiles y los fenotipos relacionados pueden resultar, además de los eventos adquiridos, de alteraciones en vías genéticas clave del desarrollo cerebral: específicamente, en la red reguladora de genes del desarrollo dorsal-ventral del cerebro anterior GABAérgico y anomalías en las moléculas expresadas en el sinapsis(16, 17). Los niños con estas asociaciones genéticas también tienen fenotipos más allá de la epilepsia, que incluyen rasgos dismórficos, autismo, trastornos del movimiento y malformaciones sistémicas. El pronóstico depende de la etiología de los ataques, el patrón del electroencefalograma, la aparición de convulsiones antes de los espasmos, y la respuesta rápida al tratamiento(18, 19). Actualmente, el tratamiento de primera línea incluye la hormona adrenocorticotrópica y la vigabatrina. En un futuro cercano, el estándar de oro podría ser el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a vías específicas de patogénesis(16, 20).

El pronóstico del Síndrome de West es pobre ya que los pacientes presentan deterioro mental (55-90%) o convulsiones recurrentes (50-60%) a los cinco años de edad y la tasa de mortalidad varía entre un 3-33%. Por ello, el Síndrome de West aún es un desafío terapéutico, donde nuevas modalidades diagnósticas y opciones de tratamiento están en estudio para mejorar la morbimortalidad de esta enfermedad (18).

CLASIFICACIÓN

El Síndrome de West se clasifica en sintomático y criptogénico. Se denomina sintomático cuando existe una etiología identificada y/o un significativo retraso en el desarrollo en el momento del inicio de los espasmos(21). Se denomina criptogénico cuando aún no se ha determinado la etiología precipitante. El término idiopático agrupó a los pacientes sin causa identificada y no presentaban síntomas ni alteraciones neurológicas(22). Posteriormente la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) reemplaza los términos “idiopático” por genético, “sintomático” por “estructural/metabólico” y “criptogénico” por “de causa desconocida”(23).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Síndrome de West se caracteriza por la tríada de espasmos epilépticos, retraso del desarrollo psicomotor y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia. El espasmo epiléptico es una contracción rápida y brusca inferior a 2 segundos de duración, seguida de una contracción tónica de menor intensidad, de 2 a 10 segundos de duración, el cual afecta los músculos del cuello, tronco y extremidades. El espasmo es descrito generalmente como simétrico y sincrónico, aunque puede existir diversos patrones clínicos. (2,10).

Los espasmos pueden ser de tipo flexor, extensor o mixto, sin que esto sugiera etiología ni incluya en el pronóstico, pudiendo presentarse más de uno en el mismo paciente. Sin embargo, cuando son asimétricos (5-25%) orientan a una anomalía estructural del cerebro (8).

Alrededor del 80% de los espasmos se presentan en grupos o “racimos” de varios minutos de duración, donde pueden presentarse de 2 a 125 en un episodio, con un promedio de 13 por minuto. Habitualmente se presentan previo al despertar o antes de dormir, con una frecuencia similar entre el día y la noche, aunque raramente ocurren durante el sueño (1,5). En general no se encuentra una circunstancia o estímulo precipitante evidente, aunque algunos factores que se postulan como inductores de crisis son la dificultad para conciliar el sueño y los despertares nocturnos, durante la manipulación del niño, los ruidos fuertes, la alimentación, infecciones, fiebre, emoción, hambre y temperaturas ambientales extremas (2,7).

TRATAMIENTO

Los espasmos infantiles constituyen un encefalopatía de difícil manejo. Las principales opciones para el manejo incluyen la corticotropina, y medicamentos anticonvulsivos como la vigabatrina (24, 25).

Existen consenso sobre el uso ACTH como terapia de primera línea para los espasmos infantiles(3, 26). Aunque los ensayos clínicos que han comparado la eficacia con otros medicamentos han sido pequeños, el cese de los pesamos oscila entre un 42-87% de los pacientes asignados a ACTH con una respuesta al tratamiento a los 7 a 12 días(27, 28). Se ha reportado tasa de recaída entre 15-33%. Se desconoce la dosis óptima y puede diferir entre los pacientes. La preparación más utilizada es la ACTH natural, administrado por vía intramuscular o subcutánea. También está disponible la preparación sintética en

algunos países. Su efecto continúa incluso cuando la terapia haya sido suspendida, la duración óptima del tratamiento no está establecida(29). Se ha reportado efectos adversos a la administración de ACTH que incluyen hipertensión, supresión autoinmune,, infección, desequilibrio ácido-base, trastornos gastrointestinales, miocardiopatía hipertrófica, atrófia cerebral, deterioro del crecimiento, apariencia cushinoide reversible, hirsutismo, irritabilidad, trastornos del sueño(4, 8, 12, 30-33).

Se ha sugerido manejo con glucocorticoides debido al costo menor y la facilidad de administración pero los datos aún son insuficientes para recomendar como manejo de primera línea(34). La ILAE en un consenso del 2015 menciona que éstos medicamentos son probablemente efectivos en el control de los espasmos a corto plazo pero que no está establecido la preparación, dosis y duración del tratamiento(3).

Si bien está bien establecido que la ACTH estimula la producción de cortisol endógeno en la corteza suprarrenal, y que tanto el cortisol como la prednisolona (un análogo estructural cercano) ejercen efectos corticosteroides similares, los mecanismos precisos por los cuales las terapias hormonales reducen los espasmos y la hipsarritmia son desconocidos(35).

Hasta la fecha, el tratamiento de los espasmos infantiles sigue siendo en gran medida empírico, lo que se atribuye principalmente a la mala comprensión de su fisiopatología(16) y a la resistencia a los fármacos antiepilépticos convencionales. La estrategia terapéutica actual busca lograr un tratamiento efectivo del trastorno, definido como el cese completo de los espasmos más la abolición de la hipsarritmia.

Justificación

El estudio se justifica en que los espasmos infantiles continúa siendo una epilepsia de difícil tratamiento y a pesar de que recientes estudios orientan hacia el uso de esteroides hormonales adrenocorticotrópicos como los más eficaces para su manejo, aún no existe un consenso respecto a qué medicamento hormonal, sería el más efectivo. Así, al tener pocos trabajos y hasta la fecha ninguna revisión sistemática o meta-análisis que compare individualmente la efectividad de corticotropina y la prednisolona en el tratamiento de los espasmos infantiles, estamos seguros del impacto que podrían tener dichos resultados ya que las guías de manejo requieren cada vez de mayores y mejores evidencias para sumar y unificar criterios.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Comparar la eficacia de prednisolona versus corticotropina en el tratamiento de los espasmos infantiles.

Objetivos específicos:

- Determinar la eficacia de utilización de corticotropina en el tratamiento de los espasmos infantiles.
- Determinar la eficacia de la utilización de la prednisolona en el tratamiento de los espasmos infantiles.

3. MÉTODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática. El protocolo del estudio fue registrado en PROSPERO, número CRD42019125590.

3.1. Criterios de consideración de estudios para la revisión

3.1.1. Tipos de estudios

La presente revisión consideró a todos los ECA que evaluaron el efecto y eficacia de la terapia de la prednisolona y otros corticoides (prednisona, hidrocortisona, etc) frente a la corticotropina u otro tratamiento (prednisolona a otra dosis o fármacos anticonvulsivantes) en el manejo de los espasmos infantiles. Se consideró ECA como al estudio en el que los sujetos de investigación fueron asignados de manera aleatoria a cualquier de los tratamientos.

3.1.2. Tipos de participantes

Se consideró a los pacientes con diagnóstico de espasmos infantiles el cual se reportó en cada estudio incluido. Dicha metodología también ha sido realizada en estudios previos(24, 36, 37). En los estudios que obviaron dicho reporte se asumió como un diagnóstico clínico realizado previo a la intervención.

3.1.3. Tipos de intervención

Cualquier ensayo clínico aleatorizado que comparó la terapia de prednisolona u otro corticoide (prednisona, hidrocortisona, etc) frente a la terapia con corticotropina u otro tratamiento que podría incluir prednisolona a dosis diferente o algún fármaco antiepiléptico (por ejemplo, vigabatrina).

3.1.4. Resultados al evaluar tratamientos.

- 1. Cese de los espasmos:** Se definió como la ausencia total de espasmos por más de 48 horas dentro del primer mes de iniciado el tratamiento. Se consideró como variable dicotómica (No/Sí). El tiempo transcurrido desde que se inició el tratamiento hasta la remisión de los espasmos fue medido en días y se trató de una variable continua.
- 2. Reducción cuantitativa de los espasmos:** Evaluado una semana antes y después de iniciado el tratamiento, es decir la reducción del número de espasmos por día los 7 días antes y los 7 días después de iniciada la terapia. Variable dicotómica (reducción >50% o reducción <50% de los espasmos).
- 3. Resolución de anormalidades en el EEG**
Definida como la resolución de las anormalidades en el electroencefalograma luego de la terapia administrada. Se consideró como variable dicotómica (hubo o no hubo resolución de anormalidades en el EEG).
- 4. Tasas de recaída de los espasmos.**
Se consideró recaída a los espasmos que se presentaron al año de edad o dentro un periodo de estudio (variable dicotómica: Presentó recaída/ No presentó recaída). También se midió los días transcurridos desde el cese de los espasmos hasta la recaída (variable continua).

5. Las tasas de epilepsia posterior.

Definida como el ataque epiléptico de los espasmos infantiles luego del comienzo de la terapia constituida (variable continua).

6. Eventos adversos

Se consideró a los eventos adversos totales de cada terapia administrada (variable continua).

7. Mortalidad

Se consideró si el paciente falleció o permaneció vivo durante la terapia (variable dicotómica).

3.2. Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos sin restricción de idioma:

- a) CENTRAL (The Cochrane Library)
- b) MEDLINE (1946- 2019)
- c) EMBASE (1980-2019)
- d) ISRCTN Registro (www.controlled-trials.com) usando el término “espasmos infantiles”.
- e) SCOPUS
- f) WEB OF SCIENCE

3.3. Recolección de datos y análisis

3.3.1. Selección de los estudios

Los estudios seleccionados fueron revisados de forma independiente por el tesista y un segundo revisor. Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y a cargo de un

tercer revisor. No hubo cegamiento de autoría ni de resultados. Se consideraron todos los ensayos clínicos controlados, al igual que todos los estudios no ingleses.

Se revisó de forma independiente el título, resumen y contenido de cada estudio. Los estudios relevantes fueron seleccionados y buscados como texto completo. En caso de diferencias, se discutió y llegó a un acuerdo con apoyo del tercer revisor. Los artículos seleccionados se almacenaron en el software EndNote X9, el mismo que fue utilizado para la elaboración de las referencias bibliográficas del presente estudio.

Criterios de inclusión

- ECA que compararon la terapia de la prednisolona u otro corticoide (prednisona, hidrocortisona, etc) frente a la terapia con corticotropina (prednisolona, fármacos antiepilépticos) en el manejo de los espasmos infantiles.

Criterios de exclusión

- Estudios de cohortes, casos y controles, analítico transversales, reporte de casos, resúmenes de congreso, revisiones narrativas o sistemáticas.

3.3.2. Manejo y extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos de manera original e independiente a cargo del tesista más un revisor en una hoja de Microsoft Excel. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. La información extraída fue autor, año de

publicación, título, población, tipo de intervención, comparación, y demás variables desenlace. La revisión sistemática se reportó siguiendo las recomendaciones PRISMA 2009 (38).

Se extrajeron los siguientes datos:

Participantes:

- Edad al inicio del espasmo, al momento del diagnóstico de espasmos infantiles y edad al iniciar el tratamiento (media o mediana y rango)
- Tiempo desde el inicio de los espasmos hasta el inicio del tratamiento (media o mediana y rango)
- Sexo
- Tratamiento previo para espasmos infantiles (corticotropina, vigabatrina, ácido valproico) pero no para otro tipo de convulsiones.

Inervenciones:

- Tipo de agente farmacológico usado (prednisolona, corticotropina).
- Dosis (UI para coticotropina y mg para prednisolona)
- Frecuencia (número de veces que un medicamento se administra en 24 horas)
- Vía de administración (intramuscular, intravenoso, oral)
- Duración del tratamiento (medido hasta el día completo más cercano)

Medidas de resultado:

- Cese de los espasmos y el tiempo en que se produjo el mismo.
- Resolución de anomalías en el EEG y el tiempo necesario para producirse el mismo.
- Reducción de la tasa de espasmos.
- Tasas de recaída y el tiempo en que se produjeron
- Eventos adversos totales
- Mortalidad

3.3.3. Evaluación de la heterogeneidad

Se buscó heterogeneidad entre los estudios, se consideró diferencias metodológicas y clínicas, incluido el tratamiento previo para los espasmos y la edad de ingreso al estudio. Se analizaron las características clínicas en cada subgrupo, por ejemplo, retraso en el desarrollo antes de la aparición de espasmos, diferencias en las dosis del fármaco, tiempo y duración del tratamiento.

3.3.4. Evaluación y reporte de sesgos

El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizó con el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (39). En caso de duda o desacuerdo, fueron consultados a un tercer revisor. Se evaluaron los siguientes criterios:

Sesgo de selección: Evalúa las diferencias entre las características basales de los grupos comparados.

Sesgo de realización: Evalúa las diferencias entre la atención que se le brinda a cada grupo comparado o en la exposición a factores diferentes a la intervención.

Sesgo de detección: Diferencias en cómo se determinaron los resultados.

Sesgo de desgaste: Diferencias entre grupos en cuanto al abandono del estudio.

Sesgo de notificación: Diferencias sistemáticas en cuanto a los hallazgos presentados y no presentados.

Según estos criterios los estudios se clasificarán en: (1) bajo riesgo de sesgo; (2) riesgo poco claro de sesgo y (3) alto riesgo de sesgo.

3.4. Plan de análisis de datos

Se resumieron los estudios que evaluaron resultados similares. Para los datos dicotómicos se calculó el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

La heterogeneidad fue evaluada mediante el estadístico I^2 y se utilizó modelos de efectos aleatorios. El sesgo de publicación ni fue evaluado debido a que el número de estudios agrupados para cada metaanálisis fue menor de diez. Los datos fueron procesados utilizando el software Stata v15.0

3.5. Aspectos éticos

El presente estudio contó con la aprobación por parte de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

4. RESULTADOS

4.1. Características de los estudios

En la revisión sistemática de 6 bases de datos encontramos un total de 2621 títulos. Se eliminaron 1056 duplicados y se seleccionaron un total de 1565 títulos, se evaluaron 90 estudios en texto completo y se incluyeron 10 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1). Dos de los ensayos clínicos fueron crosse-over (28, 40), tres ensayos clínicos fueron multicéntricos (7, 40, 41). Dos ensayos clínicos fueron abiertos (40, 42), cuatro estudios fueron ciego simple (5, 6, 27, 43) y un ensayo clínico doble ciego (28).

Respecto a la población de estudio, se trató de infantes con edades comprendidas entre 2 meses a 5 años de edad. El número de participantes varió de 22 a 107 niños. El diagnóstico de espasmos infantiles se apoyó en la base del Consenso de West Delphi Group (44) o los de Jeavons (45), el diagnóstico de esclerosis tuberosa usó criterios de Gómez (46) (espasmos epilépticos registrados en el EEG o vistos por un médico experimentado, actividad paroxística interictal difusa, edad que varía de 1 mes a 2 años), la hipsarritmia se evaluó en video EEG durante 24 horas, la medición de la hipsarritmia se evaluó mediante la descripción de Gibbs(47), y la severidad mediante los criterios de Kramer(48). Respecto a la intervención, esta consistió en prednisolona de 40 a 60mg/día administrada por vía oral dividida en 3 a 4 dosis, durante 14 días seguidos o durante días alternos según la característica del ECA, se usó también prednisolona 4mg/kg/día dividida en 3 dosis. Además se usó prednisona 1-2mg/kg/día e hidrocortisona 15mg/kg/día. Respecto al grupo control, se comparó con ACTH intramuscular 20-100UI/día durante 2 semanas (Tabla 1 y 2).

Se encontró un estudio que comparó altas dosis de prednisolona y ACTH se encontró que la prednisolona tiene 20% menos de cese de espasmos en comparación con ACTH. El mismo estudio encontró que el tiempo de cese de los espasmos es menor en el grupo que utilizó ACTH. Sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. También se ha comparado la eficacia de la prednisolona a dosis de 4mg/kg/día y 2mg/kg/día, resultando que el grupo de alta dosis tuvo 30% más de eficacia que el grupo de menor dosis.

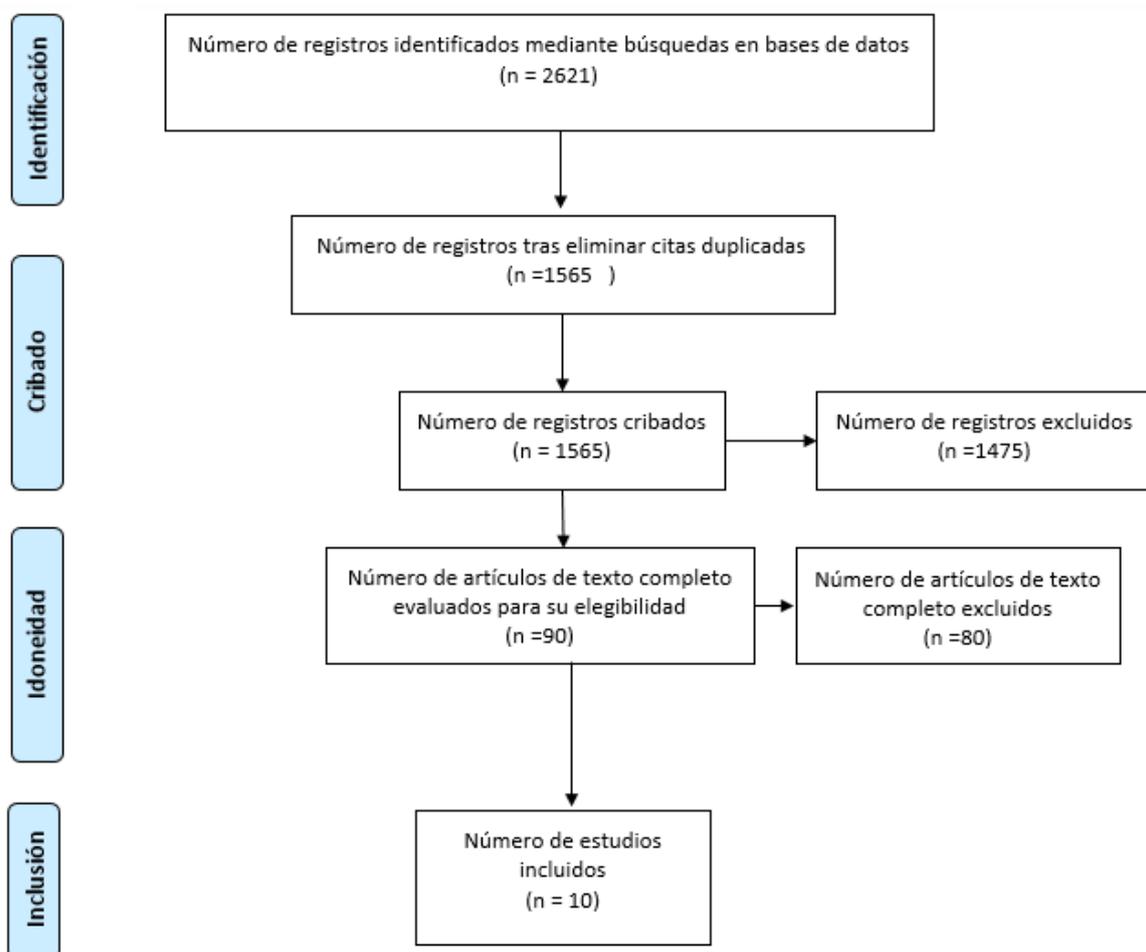


Figura 1. Diagrama de flujo (selección de estudio)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año de publicación	duración del estudio	País	Diseño	Tamaño de muestra	Participantes
Gowda VK, et al	2018	2013-2015	India	ECA	34 niños, 18 fueron asignados a terapia de ACTH y 16 a terapia de prednisolona	Niños con Sd. de West de 2 meses a 5 años.
Chellamuthu P, et al	2014	2012-2013	India	ECA abierto con ocultación de la secuencia de aleatorización	63 niños asignados, 31 al grupo de dosis alta y 32 para el grupo de dosis habitual	Niños de 3 meses a 2 años con espasmos infantiles en grupos (al menos 1 grupo/día) con evidencia de hipsarritmia o sus variantes.
Baram Tz, et al	1996	2 semanas	EE.UU	ECA simple ciego	29 niños fueron asignados, 15 al grupo de ACTH y 14 al grupo de prednisona	Infantes con clínica de espasmos infantiles
Chiron C, et al	1997	2 meses	Francia	ECA multicéntrico, abierto, Crosse-over	22 pacientes, 11 fueron asignados al grupo vigabatrina y al grupo hidrocortisona.	Pacientes con esclerosis tuberosa
Hrachovy RA, et al	1983	6 semanas	EE.UU	ECA doble ciego, crosse-over	24 infantes, 12 recibieron ACTH como fármaco inicial y 12 prednisona	Pacientes con espasmos infantiles entre 3.5 meses a 24 meses.
Lux AL, et al	2004	2 semanas	Reino Unido	ECA multicéntrico	107 pacientes fueron asignados: Grupo vigabatrina: 52, prednisolona: 30, tetracosactide:25	Pacientes con espasmos infantiles de 150 hospitales

Lux AL, et al	2005	1 año	Reino Unido	ECA multicéntrico	107 infantes fueron asignados a tratamiento hormonal(prednisolona o tetracosactida) o vigabatrina	Pacientes con espasmos infantiles de 2 a 12 meses de edad de 150 hospitales de Reino Unido
Wanigasinghe J, et al	2014	2010-2013	India	ECA simple ciego, paralelo	Grupo prednisolona: 48, Grupo ACTH:44	Niños de 2 meses a 2 años con Sd. de West no tratado previamente. West de causa identificada(sintomática: lesión isquémica hipóxica, convulsión neonatal, infección del SNC, ACV isquémico, prematuridad con agenesia/disgenesia del cuerpo caloso, trisomía 21, neurofibromatosis, status epiléptico posterior)): 71%, Criptogénica: 18%, no completó estudios: 11%
Wanigasinghe J, et al	2015	2010-2014	India	ECA simple ciego, paralelo	97 pacientes incluidos, grupo Prednisolona: 48, Grupo ACTH:49	Pacientes con espasmos infantiles, etiología conocida (68%), criptogénica(24%), no investigado(7.2%)
Wanigasinghe J, et al	2017	2010-2014	India	ECA simple ciego, paralelo	97 pacientes incluidos, grupo Prednisolona: 48, Grupo ACTH:49	Pacientes con espasmos infantiles, etiología conocida (68%), criptogénica(24%), no investigado(7.2%)

Tabla 2. Resultados sobre cese de espasmos/resolución de hipsarritmia en el electroencefalograma de según intervención terapéutica sobre los espasmos infantiles

Autor	Intervención	Comparación	Cese espasmos	Tiempo cese espasmos/resolución hipsarritmia
Gowda VK, et al	Alta dosis de prednisolona: 4 mg/kg/d (máx 60 mg/d) vía oral durante 2 semanas. La respuesta se evaluó al final de 2 semanas.	ACTH: Dosis: 100U/m ² vía intramuscular diariamente durante 2 semanas en forma ambulatoria.	(al menos en 48 h). DIA 14: prednisolona:5/15(33,33%), ACTH: 9/18(50%) (p=0, 54). DIA28: Prednisolona: 6/15(40%), ACTH=11/18(61,11%) (p=0.3906)	Cese de los espasmos: Prednisolona: 8±9,9días ACTH: 6.9±6,7(p=0,7902).
Chellamuthu P, et al	Prednisolona oral en dosis altas (4 mg / kg / día) dividida en 3 dosis en forma de tableta	prednisolona oral 2 mg/kg/día dividida en 3 dosis en forma de tableta	Grupo dosis alta: 51.6%, Grupo dosis baja: 25%. Riesgo absoluto de 26.6% (IN 95%: 11.5-41.7%) con número necesario a tratar de 3.8 (IC 95%: 2.4-8.7).	Mediana resolución de espasmos: Grupo dosis habitual: 4 días (3.3-8.5), Grupo dosis alta: 5.5 días (5-9.8)
Baram Tz, et al	Prednisona: 1 mg/kg dos veces al día, vía oral.	ACTH: 75 U/m ² dos veces al día, intramuscular.	Grupo prednisona: 4/14(28.6%). Grupo ACTH: 13/15(86.6%). siguió siendo significativa incluso después de explicar el potencial efecto de confusión de la edad	2 semanas

Chiron C, et al	Hidrocortisona: 15 mg/kg/día	Vigabatrina: 150 mg/kg por día	Grupo hidrocortisona: 5/11, Grupo vigabatrina: 11/11	Vigabatrina: 4 días (rango, 0.5 ± 14 días; S.E.M., 1.53). Hidrocortisona: 12.8 días (rango, 3 ± 30 días; S.E.M., 4.37)
Hrachovy RA, et al	Prednisona: 2 mg/kg/día y un placebo de ACTH durante dos semanas. Personas que no respondieron se cruzaron con el otro medicamento después de un período de "lavado" de una semana, y se repitió el protocolo. Pacientes que no respondieron a ACTH o prednisona fueron tratados con clonazepam (0,03 a 0,18 mg / kg / día) durante un período de ocho semanas	ACTH: 20-30 U/día gel y un placebo de prednisona durante dos semanas	Prednisona: 7, ACTH: 9	12 casos dentro de las dos semanas de iniciación de terapia, y 04 casos dentro de seis semanas.

Lux AL, et al	Prednisolona oral 40 mg/día	Vigabatrina 100 mg/kg/día o depósito de tetracosactida intramuscular de 0.5 mg (40 UI) en días alternos.	A los días 13 y 14: Grupo prednisolona: 21/30(70%), Grupo tetracosactida: 19/25(76%), Vigabatrina: 28/52(54%). Diferencia: 19% (IC95%: 1%-36%) p=0.043. Diferencia entre los tratamientos hormonales: 21 (70%) respondieron a prednisolona. 19 (76%) a tetracosactida (diferencia 6%, IC95%: 18% - 28%, p= 0.61)	Prednisolona + Tetracosactida: Mediana: días (RIC 1-12), Vigabatrina: mediana 2.5días (0-12). Diferencia de medianas: 1 día (IC95%: 0-5d) p=0.038.
Lux AL, et al	Prednisolona: vía oral, dosis máxima 60mg/día. Tetracosactida: intramuscular 0.75mg en días alternos)	Vigabatrina: vía oral 150mg/kg/día	En la evaluación clínica final: Grupo hormonal: 41/55(75%), Vigabatrina: 39/51(76%). Diferencia 1.9% (IC 95%:18.3%-14.4%)	No reportado
Wanigasinghe J, et al	Prednisolona oral:40-60mg/día dividido en 4 dosis/día durante 14 días	ACTH intramuscular: 40-60UI(0.5-0.75mg)/día duración 14 días	Mejora de hipsarritmia: ACTH: 6.0(SD:2.61). Grupo Prednisolona: 7.95(SD:2.76), p<0.01	14 días

<p>Wanigasinghe J, et al prednisolona oral (40-60 mg/día)</p>	<p>ACTH intramuscular: 40-60UI(0.5-0.75mg)/día duración 14 días</p>	<p>AL DÍA 14: Grupo prednisolona: 28/48 (58.3%), Grupo ACTH: 18/49(36.7%) RR:1.59(1.02-2.46). Respuesta electroclínica a los 14 días (sin espasmos y sin hipsarritmia): Prednisolona:21/48(43.75%) vs ACTH: 9/49(18.4%) RR 2.38(1.22-4.66). El control de espasmos de manera sostenida por 28 días luego de la remisión electroclínica: Prednisolona:15/48, ACTH: 6/49</p>	<p>Prednisolona: 3.85 días (SD:2.4), ACTH:8.65días(SD:3.7). RR 4.8 (2.99-6.61)</p>
---------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Wanigasinghe J, et al	prednisolona oral (40-60 mg/día)	ACTH intramuscular: 40- 60UI (0.5- 0.75mg)/cada dos días durante 14 días	<p>CESE DE ESPASMOS A LOS 3 MESES: Prednisolona: 31/48 (64.6%) vs ACTH 19/49 (38.8%) OR=2.9, IC95% 1.3- 6.6(p=0.01). CESE DE ESPASMOS A LOS 6 MESES: Prednisolona 28/48(58.3%), ACTH: 22/49(44.9%) RR:1.7(0.8-3.8) CESE DE ESPASMOS A LOS 12 MESES: Prednisolona: 27/48(56.2%), ACTH 20/49(40.8%) RR:1.9 (0.8-4.2)</p>	14 días
--------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

4.2. Respecto a las medidas de resultado

Nueve estudios evaluaron el efecto sobre el cese de los espasmos(4-7, 27, 28, 40-42), éstos usaron un registro diario de espasmos llenados por el padre o apoderado del infante.

Siete estudios evaluaron el tiempo promedio de cese de los espasmos(4, 5, 7, 27, 28, 40-43), siete estudios evaluaron el patrón electroencefalográfico de la hipsarritmia(5, 7, 27, 28, 40, 42, 43) ya sea EEG estándar o del sueño. Cinco estudios evaluaron la tasa de recaída(4, 5, 27, 28, 41, 42). Tres estudios evaluaron el desarrollo neurológico (27, 40, 41): un estudio usó la escala de comportamiento adaptativo de Vineland (41), el resto usó el cociente de desarrollo neurológico. Un estudio evaluó la reducción cuantitativa de los espasmos(42). Siete estudios evaluaron los efectos adversos(4, 5, 7, 28, 41-43).

4.3. Riesgo de sesgo

Todos los ensayos clínicos tuvieron problemas al informar la generación de secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento del personal y el cegamiento del analista de datos (Figura 2).

	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de personal	Cegamiento del analista de datos	Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuentes de sesgo
Hrachovy 1983	?	?	+	?	+	+	?	?
Baram 1996	+	?	-	?	+	?	?	?
Chiron 1997	?	?	-	?	?	?	?	?
Lux 2004	+	?	-	?	?	?	?	?
Lux 2005	?	?	?	-	?	+	-	?
Chellamuthu 2014	?	+	?	?	-	?	?	?
Wanigasinghe 2014	+	-	-	+	?	?	?	?
Wanigasinghe 2015	+	?	+	-	?	-	?	?
Wanigasinghe 2017	+	?	?	-	+	-	?	?
Gowda 2018	+	?	+	?	-	?	?	?

 Critical	 Moderate	 Low
----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------

Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Tabla 3. Reporte de tasa de recaída y efectos adversos en el manejo de los espasmos infantiles.

Autor	Año de publicación	Tasa de recaída	Efectos adversos
Gowda VK, et al	2018	Prednisolona: 3/6 (50%), ACTH:2/11(18,18%) (p=0,28)	Prednisolona: 20%, ACTH: 16.6%. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos ni interrupción del tratamientos.
Chellamuthu P, et al	2014	A los 6 meses Grupo dosis habitual: 4/7. Grupo dosis alta: 5/13	Dosis habitual vs dosis alta. Aumento de peso (4/32 vs 9/31), hipertensión (1/32 vs 0/31), facie cushinoide (7/32 vs 13/31), irritabilidad (3/32 vs 2/31), aumento de apetito(2/32 vs 4/31) e infecciones recurrentes (6/32 vs 9/31). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ni interrupción de tratamientos.
Hrachovy RA, et al	1983	05 pacientes en total. Grupo prednisona: 2. Grupo ACTH: 3.	-Hipertensión: en el 25% (6/24) del total de pacientes: Grupo ACTH (4) y prednisona (2). -Aumento del tamaño ventricular o aumento del espacio subaracnoideo, o ambos: 62% (10/16) a las 2 semanas de tratamiento. Cambios en la TAC a las 4-6 semanas de suspender terapia hormonal: 42% (6/14).
Lux AL, et al	2005	Total: 27 casos; 25 recaídas en los primeros 3 meses. Recaída en pacientes con etiología identificada: 13/36 (36%) y sin etiología identificada: 14/31 (45%).	-Grupo hormonal: 01 bebé (dos eventos): hipertensión, hospitalizado dos veces. -Grupo Vigabatrina: 05 bebés (07 eventos): somnolencia; aumento de peso; somnolencia, hospitalizado (tratamiento interrumpido); irritabilidad y somnolencia; somnolencia y vómitos (tratamiento interrumpido).

Wanigasinghe J, et al	2014	No outcome	Evaluados al día 14: Diferencias significativas entre Prednisolona y ACTH en: Incremento del apetito(25 vs 15), aumento de peso(17 vs 10), episodios frecuentes de llanto(15 vs 08), Irritabilidad(08 vs 02), distensión abdominal(07 vs 0).
Wanigasinghe J, et al	2015	No outcome	Diferencia significativa: -Incremento del apetito: Prednisolona: 28 (73.7%), ACTH: 19 (43.2%). -Distensión abdominal: Prednisolona 8 (21.1%) vs ACTH: 0 (0%)
Wanigasinghe J, et al	2017	No outcome	A los 14 días: Total 46 casos Grupo prednisolona: 28 Grupo ACTH: 18. De ellos, el número total de personas que recayeron al menos una vez durante los 12 meses de periodo de seguimiento fue de 14 (30%). Esto incluyó seis del grupo de prednisolona y ocho de grupo ACTH.

4.4. Efecto sobre los resultados

Se encontró que no existe diferencia significativa entre la eficacia de corticoides y ACTH en el cese de los espasmos a los 14 días (5 ECA; RR: 0.83; IC del 95%: 0.53 a 1.32). Al agrupar los ECA cuya intervención fue prednisolona, se encontró que no existe diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia de prednisolona vs ACTH en el cese de los espasmos a los 14 días de iniciado el tratamiento (3 ECA, RR: 1.06; IC del 95%: 0.67 a 1.68). Al agrupar los ECA cuya intervención fue prednisona, se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la eficacia de prednisona y ACTH en el cese de los espasmos a los 14 días de iniciado el tratamiento (2 ECA, RR: 0.51; IC del 95%: 0.22 a 1.19) (Figura 3).

Se encontró que no existe diferencia significativa entre la eficacia de prednisolona y ACTH en el cese de los espasmos a los 28 días de iniciado el tratamiento (2 ECA; RR: 1.27; IC del 95%: 0.32 a 5.01) (Figura 4).

La tasa promedio de eventos adversos totales para prednisolona es de 0.25(IC del 95%: 0.12 -0.40) y de prednisona 0.08(IC del 95%: 0.01-0.27). La tasa promedio de eventos adversos totales para ACTH es 0.13(IC del 95%: 0.07-0.20) (Figura 5 y 6).

Ningún ECA reportó mortalidad directa por el uso de los tratamientos indicados.

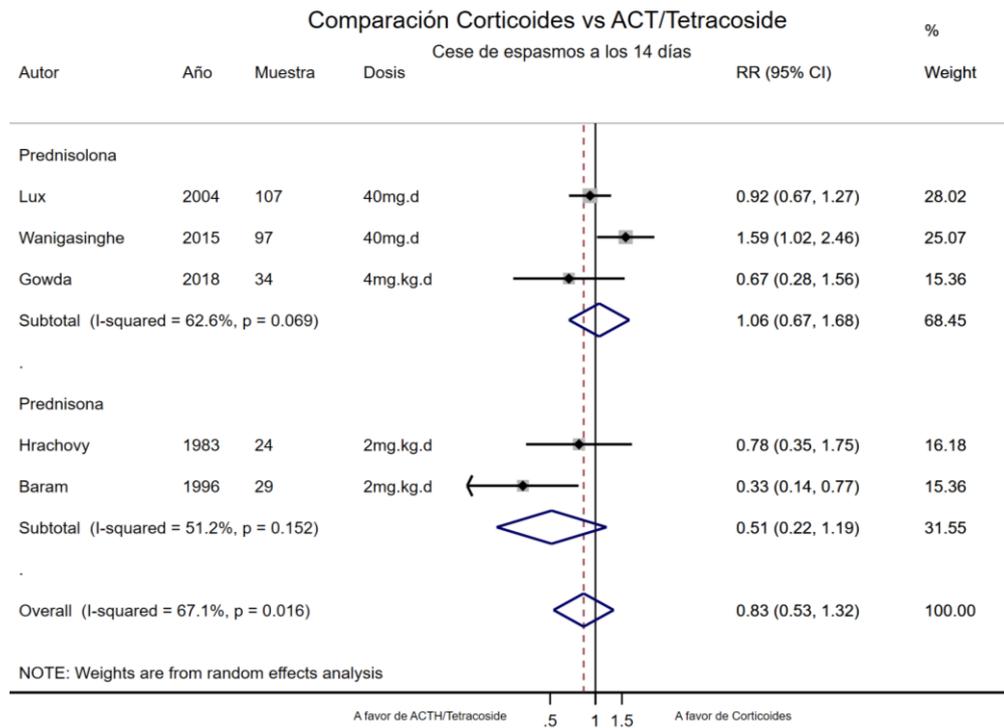


Figura 3. Análisis comparativo de corticoides versus ACTH/tetracosactida en el cese de los espasmos a los 14 días

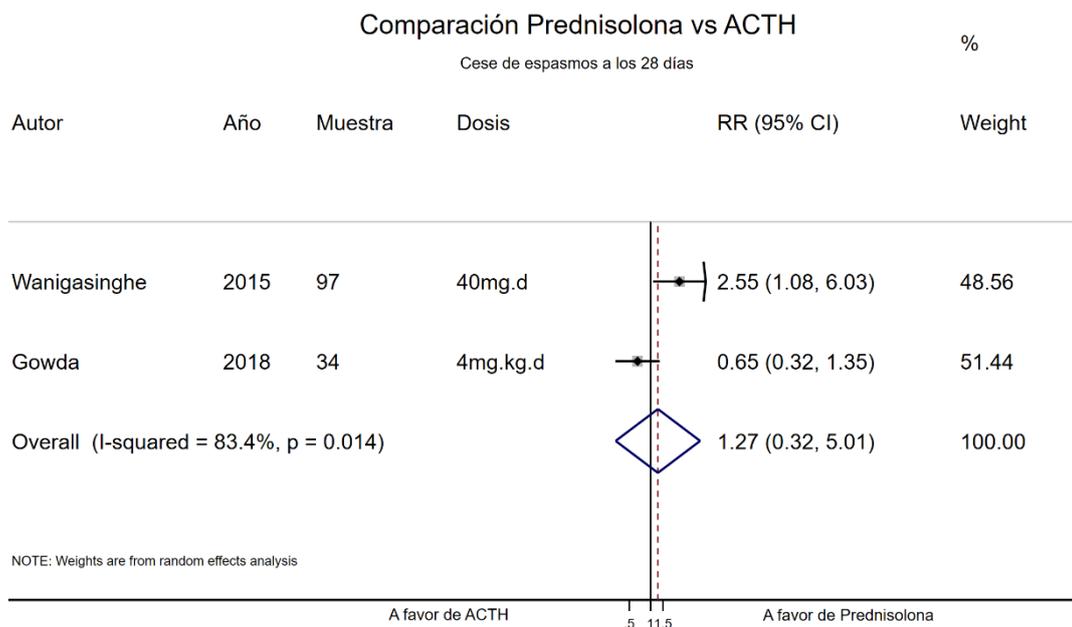


Figura 4. Análisis comparativo entre prednisolona y corticotropina en el cese de los espasmos a los 28 días.

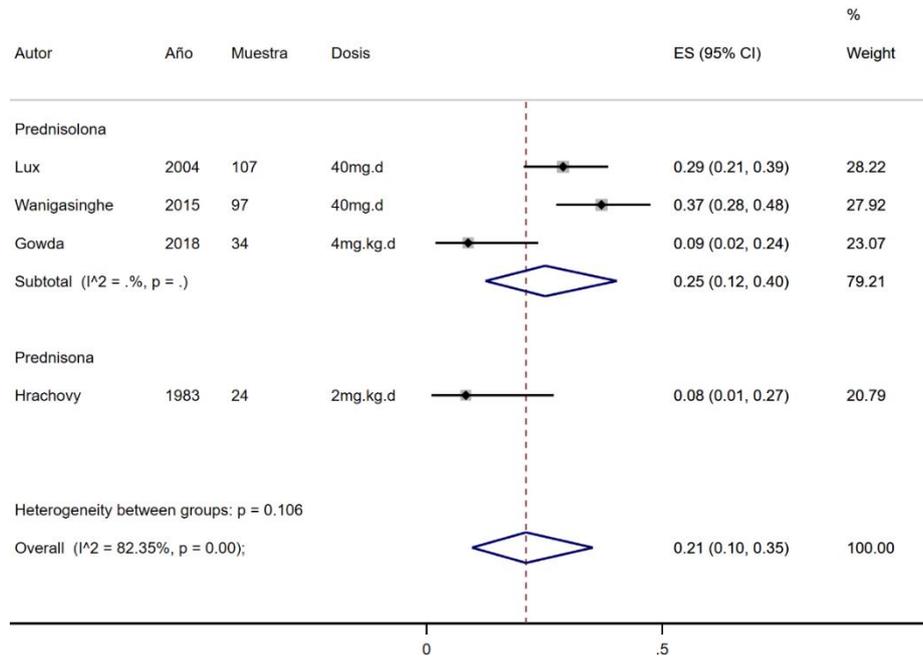


Figura 5. Eventos adversos de prednisolona y prednisona en el tratamiento de los espasmos infantiles

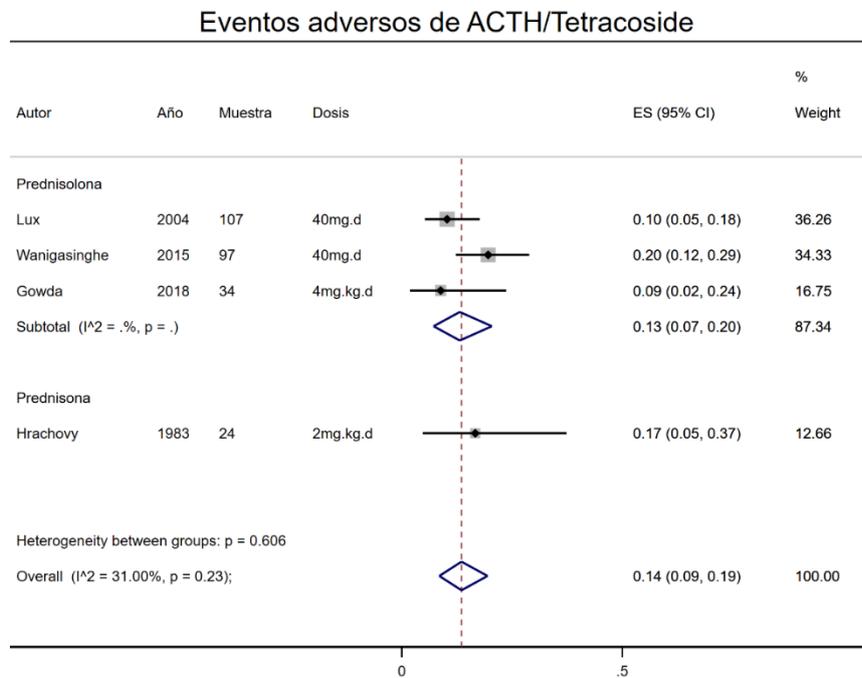


Figura 6. Eventos adversos de ACTH/tetracoside en el tratamiento de los espasmos infantiles

5. DISCUSIÓN

Resumen de resultados

Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados que tuvieron algún corticoide en el grupo de intervención. Cuatro ECA compararon eficacia de la prednisolona versus ACTH sobre el cese de los espasmos a los 14 días de iniciado el tratamiento y 03 ECA compararon la eficacia de prednisolona vs ACTH en el cese de los espasmos a los 28 días de iniciado el tratamiento. Los estudios tuvieron un tamaño de muestra bajo y presentaron alto riesgo de sesgo. Los ECA agrupados mostraron que no existe diferencia significativa entre la eficacia de prednisolona y ACTH a los 14 días (3 ECA, RR: 1.06; IC del 95%: 0.67 a 1.68) ni a los 28 días (2 ECA; RR: 1.27; IC del 95%: 0.32 a 5.01) luego de iniciado el tratamiento. La tasa promedio de eventos adversos totales para prednisolona es de 0.25 (IC del 95%: 0.12 -0.40) y de prednisona 0.08 (IC del 95%: 0.01-0.27).

Comparación con otros estudios

El presente metaanálisis no encontró diferencia entre la eficacia de prednisolona y ACTH en el cese de los espasmos infantiles a los 14 ni a los 28 días de iniciado el tratamiento. Estos resultados son consistentes de manera unitaria y combinada. Esto contrasta a lo reportado en revisiones previas que otorgan a la terapia con ACTH como la más efectiva (9). En el 2013, una revisión Cochrane mostró evidencia que el tratamiento hormonal (prednisolona o depósito de tetracosactida) conduce a la resolución de los espasmos más rápido y en más infantes que la vigabatrina(24). El reporte de ILAE 2015 prefiere la hormona adrenocorticotrópica para el control a corto plazo de los espasmos epilépticos y los esteroides orales como probablemente efectivos en el control a corto plazo(3). Si bien es cierto, actualmente se desconoce el mecanismo de acción preciso por el que los corticoides disminuyen los espasmos infantiles pero podría considerarse a la prednisolona como una

opción terapéutica para los espasmos infantiles basada en la evidencia disponible con eficacia similar al tratamiento de primera línea sugerido por la ILAE(23).

Riesgo de sesgo

En los estudios encontrados, el cese de los espasmos fue recolectado por el padre o cuidador quien podría tener subjetividad al momento de registrarlos en el diario. Esto puede evitar con el uso de sensores artificiales que califiquen los espasmos epilépticos de una manera más objetiva. Además, se presenta el problema del cegamiento con los padres ya que al presenciar la inyección intramuscular o administración vía oral entran en conocimiento del tratamiento que se le está brindando a los sujetos de estudio.

Significado en la práctica clínica

Los resultados del presente estudio pueden ser aplicables a contexto de bajos recursos económicos como África e India ya que los costos unitarios del tratamiento corticoide por vía oral son menos costosos al de ACTH. La factibilidad del estudio se ve respaldada con los resultados del presente estudio.

Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones del estudio están sujetas a las limitaciones propias de los estudios primarios. Los estudios en mayoría son pequeños (muestra < 100 infantes), pero a pesar del tamaño de muestra considerado ofrece el estimado ponderado de los diversos ECA que comparan eficacia entre prednisolona y ACTH. En cuanto al metanálisis tiene las limitaciones reconocidas en los estudios primarios: detalles insuficientes sobre la evaluación de resultados, los criterios de inclusión e la intervención.

Sin embargo, esta revisión sistemática tiene fortalezas importantes: siguió la declaración PRISMA y realizó una búsqueda en múltiples bases de datos sin restricción de idioma. Esto permitió encontrar estudios no reportados en revisiones previas.

6. CONCLUSIÓN

La eficacia entre prednisona a los 14 y a los 28 días de iniciado el tratamiento es similar a la de corticotropina intramuscular. La tasa de eventos adversos entre prednisona y corticotropina son similares. Se necesitan estudios con mejor diseñados para proporcionar una conclusión.

7. FINACIAMIENTO

El estudio fue autofinanciado.

8. CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflictos de interés.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical drug investigation*. 2018;38(2):113-24.
2. Nelson GR. Management of infantile spasms. *Translational pediatrics*. 2015;4(4):260-70.
3. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
4. Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Corticotrophin-ACTH in Comparison to Prednisolone in West Syndrome – A Randomized Study. *Indian journal of pediatrics*. 2019;86(2):165-70.
5. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in west syndrome. *Pediatric neurology*. 2015;53(3):193-9.
6. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin: A 12-Month Assessment of Spasm Control in West Syndrome. *Pediatric neurology*. 2017;76:14-9.
7. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, 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 (london, england)*. 2004;364(9447):1773-8.

8. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical drug investigation*. 2018;38(2):113-24.
9. Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia open*. 2018;3:143-54.
10. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clinical neuropharmacology*. 2017;40(2):63-84.
11. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatric neurology*. 2015;53(3):193-9.
12. Gonzalez-Giraldo E, Stafstrom CE, Stanfield AC, Kossoff EH. Treating Infantile Spasms with High-Dose Oral Corticosteroids: A Retrospective Review of 87 Children. *Pediatric neurology*. 2018;87:30-5.
13. Kulsoom S, Ibrahim SH, Jafri SK, Moorani KN, Anjum M. Infantile Spasms: Clinical profile and treatment outcomes. *Pakistan journal of medical sciences*. 2018;34(6):1424-8.
14. Chavez-Castillo M, Ceja-Moreno H, Marquez-Palacios R, Fajardo Fregoso F. Clinical and therapeutic profile of patients with west syndrome. *Annals of Neurology*. 2018;84:S347.
15. Akhter S, Fatema K, Mannan M, Rahman MM. Neurodevelopmental outcome of children with west syndrome in a tertiary care centre. *Epilepsia*. 2015;56:88.
16. Galanopoulou AS, Moshé SL. Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: A view from preclinical studies. *Neurobiology of Disease*. 2015;79:135-49.

17. Baek H, Yi MH, Zhang E, Kim S, Shin N, Kang JW, et al. Prenatal stress alters microglial and inhibitory neuron development in an animal model of infantile spasms. *GLIA*. 2015;63:E108-E9.
18. Iype M, Saradakutty G, Kunju PAM, Mohan D, Nair MKC, George B, et al. Infantile spasms: A prognostic evaluation. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2016;19(2):228-35.
19. Gerstl L, Borggräfe I. Pediatric epileptology: Epileptic syndromes and acute seizure management. *Nervenheilkunde*. 2014;33(3):131-6.
20. Germain B, Maria BL. Epileptic Encephalopathies: Clinical Aspects, Molecular Features and Pathogenesis, Therapeutic Targets and Translational Opportunities, and Future Research Directions. *Journal of child neurology*. 2018;33(1):7-40.
21. Fejerman N. Differential diagnoses of West syndrome. *Revista de neurologia*. 2013;57(SUPPL.1):S125-S8.
22. Campistol J, García-Cazorla A. West's syndrome. Analysis, aetiological factors and therapeutic options. *Revista de neurologia*. 2003;37(4):345-52.
23. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
24. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(6).
25. 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(24):1974-80.

26. 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(24):1974-80.
27. 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(3):375-9.
28. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *Journal of pediatrics*. 1983;103(4):641-5.
29. Sahu JK, Vaddi VK, Negi S. Review of West Syndrome: Concerns on Optimum Dose of Adrenocorticotrophic Hormone. *Clinical drug investigation*. 2018;38(6):563-4.
30. Gul Mert G, Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S, Sahan D, Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *The International journal of neuroscience*. 2017;127(11):1012-8.
31. Benjamins JA, Nedelkoska L, Bealmear B, Lisak RP. ACTH protects mature oligodendroglia from excitotoxic and inflammation-related damage in vitro. *Glia*. 2013;61(8):1206-17.
32. Calcaterra V, Bottazzi A, Tzialla C, D'Arrigo S, Larizza D. Iatrogenic diabetes mellitus during ACTH therapy in an infant with West syndrome. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):345-7.
33. Gomes MDC, Garzon E, Sakamoto AC. The 50 years experience of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) use in West syndrome: Literatura review and UNIFESP protocol. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14(1):27-32.

34. Yi ZS, Wu HP, Yu XY, Chen Y, Zhong JM. Efficacy and tolerability of high-dose prednisone in Chinese children with infantile spasms. *Brain & development*. 2015;37(1):23-8.
35. Chen H, Zhong JM, Yi ZS, Zha J, Chen Y, Cai LY. [Immunological mechanism of prednisone in the treatment of infantile spasm]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2017;19(10):1044-50.
36. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003(3):CD001770.
37. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(4).
38. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):W65-94.
39. Centro Cochrane Iberoamericano t. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]*. he Cochrane Collaboration. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano2012.
40. Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy research*. 1997;26(2):389-95.
41. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. 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. *The lancet Neurology*. 2005;4(11):712-7.

42. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, Kaushik JS, Seth A, Aneja S. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy research*. 2014;108(8):1378-84.
43. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S, Muhandiram EC. The Efficacy of Moderate-to-High Dose Oral Prednisolone Versus Low-to-Moderate Dose Intramuscular Corticotropin for Improvement of Hypsarrhythmia in West Syndrome: A Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial. *Pediatric neurology*. 2014;51(1):24-30.
44. 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(11):1416-28.
45. Jeavons P. West syndrome: proposal for a definition of epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*: John Libbey Eurotext; 1985. p. 313–7.
46. Gomez M. *Tuberous sclerosis*. 2nd ed. New Yor: Raven; 1988.
47. Gibbs F, Gibbs E. *Atlas of Electroencephalography*.: Reading; 1952.
48. Kramer U, Sue WC, Mikati MA. Hypsarrhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology*. 1997;48(1):197-203.

10. APÉNDICE

1. Estrategia de búsqueda

Database	Search Terms	Results
MEDLINE PubMed	<p>Population: ("Spasms, Infantile"[Mesh] OR "West syndrome"[TIAB] OR "West's syndrome"[TIAB] OR "salaam spasm"[TIAB] OR "salaam spasms"[TIAB] OR hypsarrhythmia*[TIAB] OR "infantile spasm"[TIAB] OR "Infantile spasms"[TIAB] OR "Lightning Attack"[TIAB] OR "Salaam Seizures"[TIAB] OR "Spasmus Nutans"[TIAB] OR "Nodding Spasm"[TIAB] OR "Nodding Spasms"[TIAB])</p> <p>Intervention: ("Glucocorticoids"[Mesh] OR glucocorticoid*[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR corticoid*[TIAB] OR corticosteroid*[TIAB]) ("Prednisone"[Mesh] OR Dehydrocortisone[TIAB] OR Ultracorten[TIAB] OR Cortancyl[TIAB] OR Decortin[TIAB] OR Dacortin[TIAB] OR Deltasone[TIAB] OR Encortone[TIAB] OR Encorton[TIAB] OR "Liquid Pred"[TIAB] OR Meticorten[TIAB] OR Panasol[TIAB] OR Pronisone[TIAB] OR Sone[TIAB]) ("Prednisolone"[Mesh] OR Predate[TIAB] OR Predonine[TIAB] OR Di-Adreson-F[TIAB]) ("Dexamethasone"[Mesh] OR Methylfluorprednisolone[TIAB] OR Hexadecadrol[TIAB] OR Dexasone[TIAB] OR Maxidex[TIAB] OR Millicorten[TIAB] OR Oradexon[TIAB] OR Hexadrol[TIAB]) ("Hydrocortisone"[Mesh] OR Cortisol[TIAB] OR "11 Epicortisol"[TIAB] OR Epicortisol[TIAB] OR Cortril[TIAB])</p>	325
The Cochrane Library	<p>Population: ([mh "Spasms, Infantile"] OR "West syndrome":ti,ab OR "West's syndrome":ti,ab OR "salaam spasm":ti,ab OR "salaam spasms":ti,ab OR hypsarrhythmia*:ti,ab OR "infantile spasm":ti,ab OR "Infantile spasms":ti,ab OR "Lightning Attack":ti,ab OR "Salaam Seizures":ti,ab OR "Spasmus Nutans":ti,ab OR "Nodding Spasm":ti,ab OR "Nodding Spasms":ti,ab)</p>	428

	<p>Intervention:</p> <p>([mh Glucocorticoids] OR glucocorticoid*:ti,ab OR steroid*:ti,ab OR corticoid*:ti,ab OR corticosteroid*:ti,ab)</p> <p>([mh Prednisone] OR Dehydrocortisone:ti,ab OR Ultracorten:ti,ab OR Cortancyl:ti,ab OR Decortin:ti,ab OR Dacortin:ti,ab OR Deltasone:ti,ab OR Encortone:ti,ab OR Encorton:ti,ab OR "Liquid Pred":ti,ab OR Meticorten:ti,ab OR Panasol:ti,ab OR Pronisone:ti,ab OR Sone:ti,ab)</p> <p>([mh Prednisolone] OR Predate:ti,ab OR Predonine:ti,ab OR Di-Adreson-F:ti,ab)</p> <p>([mh Dexamethasone] OR Methylfluorprednisolone:ti,ab OR Hexadecadrol:ti,ab OR Dexasone:ti,ab OR Maxidex:ti,ab OR Millicorten:ti,ab OR Oradexon:ti,ab OR Hexadrol:ti,ab)</p> <p>([mh Hydrocortisone] OR Cortisol:ti,ab OR "11 Epicortisol":ti,ab OR Epicortisol:ti,ab OR Cortril:ti,ab)</p>	
EMBASE	<p>Population</p> <p>('Spasms, Infantile'/exp OR 'West syndrome':ab,ti OR 'West's syndrome':ab,ti OR 'salaam spasm':ab,ti OR 'salaam spasms':ab,ti OR hypsarrhythmia*:ab,ti OR 'infantile spasm':ab,ti OR 'Infantile spasms':ab,ti OR 'Lightning Attack':ab,ti OR 'Salaam Seizures':ab,ti OR 'Spasmus Nutans':ab,ti OR 'Nodding Spasm':ab,ti OR 'Nodding Spasms':ab,ti)</p> <p>Intervention</p> <p>((('Glucocorticoids'/exp OR glucocorticoid*:ab,ti OR steroid*:ab,ti OR corticoid*:ab,ti OR corticosteroid*:ab,ti) OR ('Prednisone'/exp OR Dehydrocortisone:ab,ti OR Ultracorten:ab,ti OR Cortancyl:ab,ti OR Decortin:ab,ti OR Dacortin:ab,ti OR Deltasone:ab,ti OR Encortone:ab,ti OR Encorton:ab,ti OR 'Liquid Pred':ab,ti OR Meticorten:ab,ti OR Panasol:ab,ti OR Pronisone:ab,ti OR Sone:ab,ti) OR ('Prednisolone'/exp OR Predate:ab,ti OR Predonine:ab,ti OR Di-Adreson-F:ab,ti) OR ('Dexamethasone'/exp OR Methylfluorprednisolone:ab,ti OR Hexadecadrol:ab,ti OR Dexasone:ab,ti OR Maxidex:ab,ti OR Millicorten:ab,ti OR Oradexon:ab,ti OR Hexadrol:ab,ti) OR ('Hydrocortisone'/exp OR Cortisol:ab,ti OR '11 Epicortisol':ab,ti OR Epicortisol:ab,ti OR Cortril:ab,ti))</p>	992
Web of Science	<p>Population:</p> <p>("Spasms, Infantile" OR "West syndrome" OR "West's syndrome" OR "salaam spasm" OR "salaam spasms" OR hypsarrhythmia* OR "infantile spasm" OR "Infantile</p>	294

	<p>spasms" OR "Lightning Attack" OR "Salaam Seizures" OR "Spasmus Nutans" OR "Nodding Spasm" OR "Nodding Spasms")</p> <p>Intervention:</p> <p>(Glucocorticoids OR glucocorticoid* OR steroid* OR corticoid* OR corticosteroid*)</p> <p>(Prednisone OR Dehydrocortisone OR Ultracorten OR Cortancyl OR Decortin OR Dacortin OR Deltasone OR Encortone OR Encorton OR "Liquid Pred" OR Meticorten OR Panasol OR Pronisone OR Sone)</p> <p>(Prednisolone OR Predate OR Predonine OR Di-Adreson-F)</p> <p>("Dexamethasone"[Mesh] OR Methylfluorprednisolone[TIAB] OR Hexadecadrol[TIAB] OR Dexasone[TIAB] OR Maxidex[TIAB] OR Millicorten[TIAB] OR Oradexon[TIAB] OR Hexadrol[TIAB])</p> <p>(Hydrocortisone OR Cortisol OR "11 Epicortisol" OR Epicortisol OR Cortril)</p>	
<p>Scopus</p>	<p>Population</p> <p>(INDEXTERMS("Spasms, Infantile") OR TITLE-ABS("West syndrome") OR TITLE-ABS("West's syndrome ") OR TITLE-ABS("salaam spasm") OR TITLE-ABS("salaam spasms") OR TITLE-ABS("hypsarrhythmia*") OR TITLE-ABS("infantile spasm") OR TITLE-ABS("Infantile spasms") OR TITLE-ABS("Lightning Attack") OR TITLE-ABS("Salaam Seizures") OR TITLE-ABS("Spasmus Nutans") OR TITLE-ABS("Nodding Spasm") OR TITLE-ABS("Nodding Spasms"))</p> <p>Intervention:</p> <p>(INDEXTERMS("Glucocorticoids") OR TITLE-ABS("glucocorticoid*") OR TITLE-ABS("steroid*") OR TITLE-ABS("corticoid*") OR TITLE-ABS("corticosteroid*"))</p> <p>(INDEXTERMS("Prednisone") OR TITLE-ABS("Dehydrocortisone") OR TITLE-ABS("Ultracorten") OR TITLE-ABS("Cortancyl") OR TITLE-ABS("Decortin") OR TITLE-ABS("Dacortin") OR TITLE-ABS("Deltasone") OR TITLE-ABS("Encortone") OR TITLE-ABS("Encorton") OR TITLE-ABS("Liquid Pred") OR TITLE-ABS("Meticorten") OR TITLE-ABS("Panasol") OR TITLE-ABS("Pronisone") OR TITLE-ABS("Sone"))</p>	<p>582</p>

	<p>(INDEXTERMS("Prednisolone") OR TITLE-ABS("Predate") OR TITLE-ABS("Predonine") OR TITLE-ABS("Di-Adreson-F"))</p> <p>(INDEXTERMS("Dexamethasone") OR TITLE-ABS("Methylfluorprednisolone") OR TITLE-ABS("Hexadecadrol") OR TITLE-ABS("Dexasone") OR TITLE-ABS("Maxidex") OR TITLE-ABS("Millicorten") OR TITLE-ABS("Oradexon") OR TITLE-ABS("Hexadrol"))</p> <p>(INDEXTERMS("Hydrocortisone") OR TITLE-ABS("Cortisol") OR TITLE-ABS("11 Epicortisol") OR TITLE-ABS("Epicortisol") OR TITLE-ABS("Cortril"))</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--