Sociedad Española de Neurología Pediátrica

SÍNDROME ESPASMOS EPILÉPTICOS INFANTILES

Guía clínica y protocolo de actuación

AUTORES
Gemma Aznar-Laín
Elena Miravet
Inmaculada Martínez Albaladejo
Verónica Delgadillo
Caridad Jun-García
Rocío Sánchez-Carpintero
Grupo de epilepsia de la SENEP

Hospital del Mar, Barcelona; Hospital Son Espases, Palma de Mallorca; Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia; Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; Hospital Niño Jesús, Madrid; Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Avalado por la Sociedad Española de Neurología Pediátrica

El protocolo ha sido consensuado por el grupo de Epilepsia de la SENEP mediante un cuestionario Delphi respondido por 41 miembros del grupo

Presentado en el congreso de la SENEP de mayo de 2026

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN **4**
Definición 4
Síndrome de Espasmos Epilépticos Infantiles 4
Registro electrofisiológico 5

ETIOLOGÍA **9**
Causas estructurales y genéticas 9
Causas metabólicas 10

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS **11**
Video-EEG con registro de episodios 11
EEG evolutivos 11
Resonancia magnética cerebral (RMC) 12
Pruebas de laboratorio de primer nivel 12
Valoración oftalmológica 13
Valoración cardiológica 13
Estudio genético 13
Estudio metabólico 14

TRATAMIENTO **15**
TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA 19
1. Evidencia científica del tratamiento hormonal y de la vigabatrina 19
2. Evidencia científica de la terapia combinada (tratamiento hormonal + Vigabatrina) 35
CONCLUSIÓN final del tratamiento de primera línea 41
OTROS TRATAMIENTOS 42
1. Vitaminoterapia 42
2. Dieta cetogénica 44
3. Sulfato de magnesio 45
4. Fármacos anticrisis 47
SÍNDROME DE DOWN 49
CONCLUSIÓN 50

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO **51**
HORMONOTERAPIA 51
SULFATO DE MAGNESIO 53

TERAPIA DE MANTENIMIENTO **55**

CUIDADOS. MANEJO DE COMPLICACIONES. SUPLEMENTOS **56**
PROFILAXIS DE PNEUMOCYSTIS JIROVECII 56
HIPERTENSIÓN ARTERIAL 56
IRRITABILIDAD E INSOMNIO 57

VACUNAS 57

BIBLIOGRAFÍA 58

1. Introducción 58
2. Etiología 58
3. Exploraciones complementarias 60
4. Tratamientos de primera línea 62
5. Otros tratamientos 67
   - *Vitaminoterapia 67*
   - *Dieta cetogénica 67*
   - *Sulfato de magnesio 68*
   - *Fármacos anticrisis 68*
6. Síndrome de Down 70

ANEXOS 71

Etiología 71

INTRODUCCIÓN

Los espasmos epilépticos (EE) corresponden a un tipo de crisis epiléptica muy prevalente en el lactante (Wilmshurst et al., 2015). Su detección y adecuada clasificación es especialmente importante antes de los dos años de vida, cuando condiciona tratamientos específicos urgentes y el diagnóstico de síndrome de espasmos epilépticos infantiles (Zuberi et al., 2022). Supone una urgencia en neuropediatría que exige profesionales formados en su rápida identificación, dado que un correcto manejo terapéutico tiene implicaciones en el pronóstico cognitivo y epiléptico futuro del niño.

Las primeras clasificaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1981 y 1989 no contemplaban los espasmos epilépticos como un tipo determinado de crisis epiléptica, sino simplemente uno de los elementos integrantes del síndrome de West (García-Fernández, 2017). A partir de la clasificación de 2001, los espasmos epilépticos ya se consideran por sí mismos un tipo de crisis epiléptica y se incluyen inicialmente dentro del grupo de crisis generalizadas y, con posterioridad, en un grupo especial de crisis en el que se desconoce si son focales o generalizadas. En la clasificación actual son consideradas como un tipo de crisis más, con posible origen focal, generalizado o desconocido (Scheffer et al., 2017).

Definición

La clínica que acompaña a los espasmos epilépticos es variada. El EE más típico consiste en una contracción brusca y breve, de pocos segundos de duración, de la musculatura axial y proximal de las extremidades. Eso puede producir flexoaducción de los miembros superiores, extensión de estos o un patrón mixto (García-Fernández 2017). Pueden ocurrir de forma aislada, lo cual dificulta su identificación, pero lo más frecuente es que se agrupen en salvas, con un patrón de intensidad creciente y posteriormente decreciente, que alcanza su máximo en la mitad de la salva. Característicamente se asocian con el sueño, tanto con la conciliación como en el despertar.

Aunque los espasmos epilépticos más típicos son simétricos y bilaterales, estos también pueden manifestarse de forma asimétrica y unilateral. Con frecuencia se acompañan de fenómenos más sutiles como detención de la actividad, muecas, movimientos oculares o clínica vegetativa (García-Fernández, 2017), (Fusco y Vigevano, 1993), (Watanabe et al., 2001).

Síndrome de Espasmos Epilépticos Infantiles

La primera descripción de EE la realiza William West en 1841 en Lancet (West 1841), donde describe la aparición en varios lactantes de la triada consistente en EE, regresión en el desarrollo psicomotor (DSM) y un registro electroencefalográfico desorganizado que posteriormente sería llamado “hipsarritmia”. En la reciente clasificación de síndromes epilépticos de la ILAE se propone como nueva nomenclatura al “síndrome de espasmos epilépticos infantiles” (SEEI) (Zuberi et al., 2022), no siendo necesaria la alteración del desarrollo psicomotor (DSM) para el diagnóstico de esta encefalopatía epiléptica, y recogiendo como posibles patrones interictales tanto la hipsarritmia, como patrones multifocales o anomalías focales (Figura 1).

Categoría	Obligatorio	Alertas	Excluyente
Crisis	Espasmos epilépticos en flexión, extensión o mixtos que a menudo ocurren en racimos		
EEG	Interictal: Hipsarritmia, descargas epileptiformes multifocales o focales (que pueden observarse rápidamente tras el inicio de los espasmos)	Interictal: EEG normal Patrón brote-supresión.	Ictal: EEG normal durante eventos clínicos registrados como sospechosos de espasmos
Edad de inicio	1–24 meses (aunque los espasmos epilépticos pueden comenzar más tarde, no se consideraría EEI)	Edad de inicio 1–2 meses	
Comorbilidades	Retraso del desarrollo tras el inicio de los espasmos, aunque puede estar ausente en fases tempranas (difícil de determinar en niños con trastornos del desarrollo significativos preexistentes)		

Figura 1. Criterios diagnósticos del síndrome de espasmos epilépticos infantiles. Extraída de (Zuberi et al. 2022)

Asimismo, se hace hincapié en la posibilidad de EE de origen focal, siendo importante descartar la etiología estructural de los mismos para valorar tratamiento quirúrgico precoz en estos pacientes.

Los espasmos epilépticos pueden aparecer fuera de periodo de lactante (mayores de 2 años), denominándose aquí espasmos de inicio tardío y siendo predictores de encefalopatía epiléptica y del neurodesarrollo (EEND) (Eisermann 2006). Estos presentan con menor frecuencia trazado interictal de hipsarritmia y tienen connotaciones diagnósticas y de tratamiento diferentes, quedando pues fuera de nuestra revisión.

Registro electrofisiológico

El neuropediatra debe familiarizarse con el registro ictal e interictal de los EE. El patrón interictal más clásico es la **hipsarritmia** (hipsarritmia clásica en vigilia figura 2.1, hipsarritmia fragmentada en sueño figura 2.2). Descrita por Gibbs en 1952, consiste en un patrón electroencefalográfico caótico y

altamente desorganizado, con ondas lentas en rango delta de elevada amplitud (>200-300 uV), anomalías epileptiformes multifocales (puntas y ondas agudas) de elevada amplitud, sin que se identifiquen ritmos fisiológicos reconocibles (Erdemir & Moosa, 2024). Se describen variantes de hipsarritmia modificada. Las correlaciones etiológicas y las variaciones de la hipsarritmia no son consistentes, excepto en el caso de la hemihipsarritmia (Hrachovy et al., 1984), que se presenta con lesiones estructurales unihemisféricas. Figura 3. Como se ha señalado previamente, no es un requisito para el diagnóstico de SEEI.

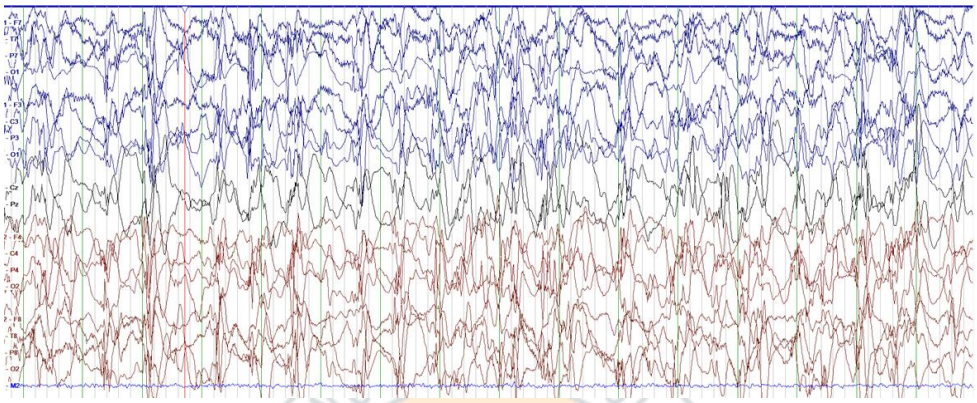


Figura 2.1

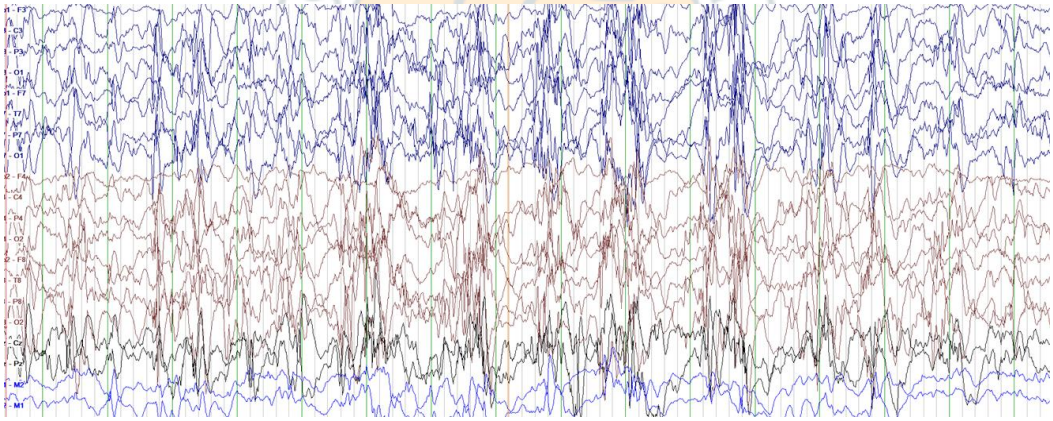


Figura 2.2

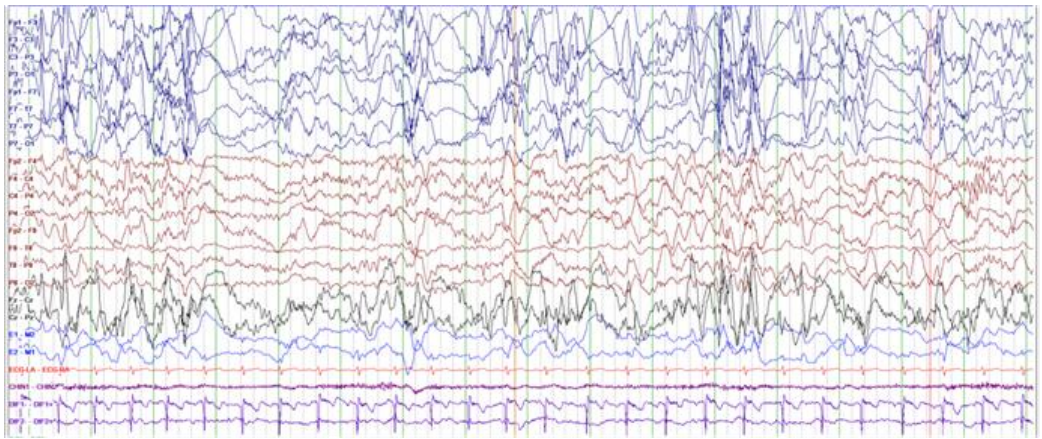


Figura 3

En cuanto a su **registro ictal,** es importante el diagnóstico diferencial entre EE, crisis mioclónica y crisis tónica. Los grafoelementos ictales más frecuentes de los EE son las ondas lentas de elevado voltaje (figura 4), actividad rítmica rápida (spindle-like (Kobayashi et al., 2004)) (figura 5) y el electrodecremento (figura 6), siendo frecuente la combinación de varias.

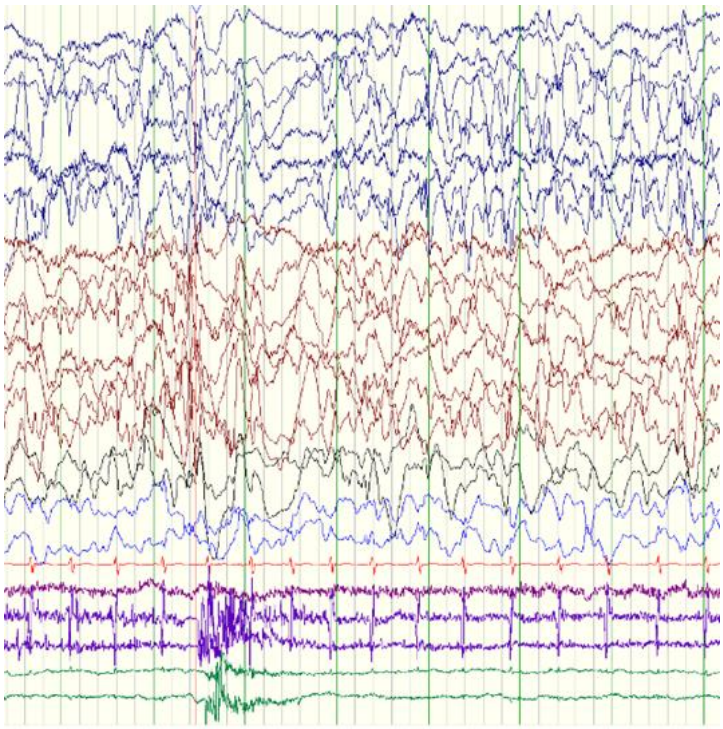


Figura 4

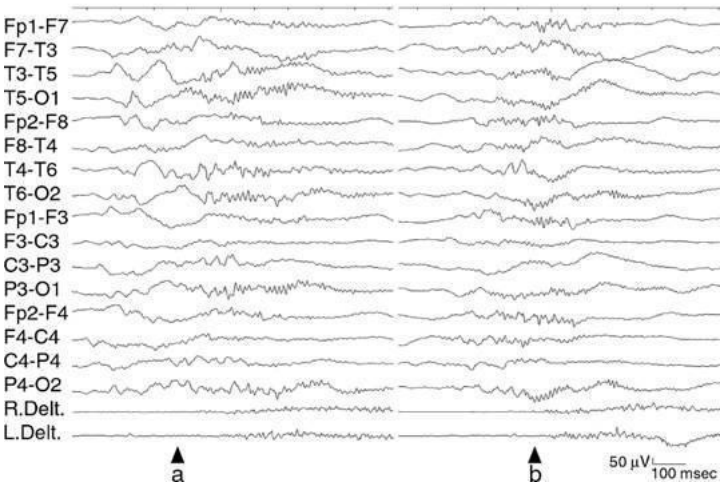


Figura 5

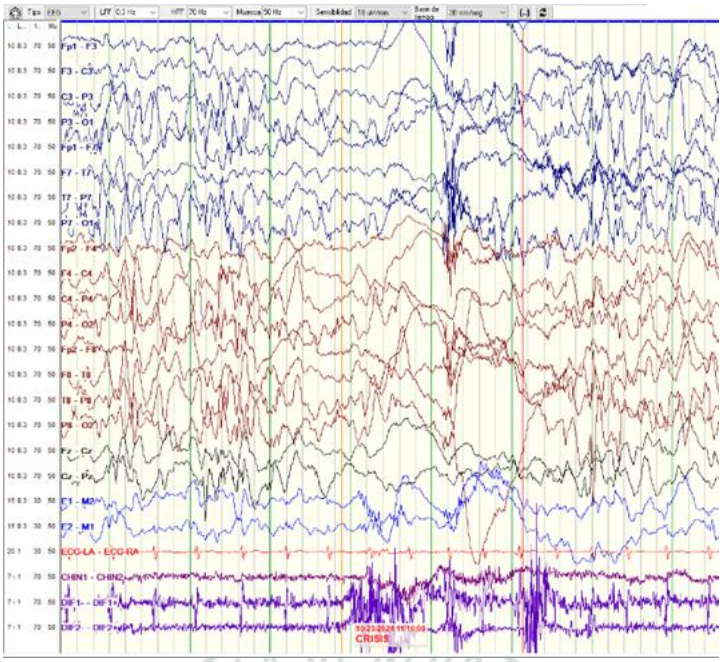


Figura 6

El EMG de deltoides es muy útil para distinguir los espasmos epilépticos de las crisis mioclónicas y de las crisis tónicas. En los EE se observa una morfología típica romboidal o de diamante (aumento gradual y disminución gradual de la amplitud).

Para hacer un correcto diagnóstico diferencial con otras crisis y con fenómenos no epilépticos, se requiere un registro ictal vídeo-EEG (vEEG) con electromiograma de deltoides. Es importante registrar somnolencia, sueño y despertar.

ETIOLOGÍA

Las causas del SEEI son prácticamente todas las propuestas por la ILAE para la epilepsia (Scheffer et al., 2017) excepto las inmunológicas, aunque la respuesta a corticoides hace pensar que los mecanismos subyacentes puedan tener mediación de procesos implicados en la inmunidad.

Para el estudio de la etiología nos referiremos a lo publicado en los últimos 5 años, ya que los constantes avances en genética hacen variar las cifras del SEEI de etiología no determinada, ya que el rendimiento diagnóstico se va incrementando con las nuevas herramientas de biología molecular (tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de las distintas etiologías según diferentes estudios de los últimos años

Estructurales	30-40% (Thaher et al., 2025, Jiang et al., 2022) hasta 66% (Raga et al., 2023), según áreas geográficas, fechas de recogida de datos y métodos diagnósticos
Genéticas	15%-25% hasta 40% en función de si se incluye el complejo esclerosis tuberosa o de las técnicas empleadas (Barcia et al., 2025, Wan et al., 2024)
Metabólicas	2-5% (Thaher et al., 2025)
Infecciosas:	3-4% (Thaher et al., 2025)
Desconocida	19-25% (Chourasia et al., 2022, Thaher et al., 2025) hasta 50% (Jiang et al., 2022)

Causas estructurales y genéticas

Las causas más frecuentes del SEEI son las estructurales, dentro de las cuales la patología más frecuente en la actualidad es la congénita malformativa, que ha relegado a la adquirida. Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral constituyen alrededor del 20% de la etiología del SEEI (Coleman et al., 2025). El interés de la detección de estas malformaciones radica en la oportunidad de tratar algunas de ellas mediante cirugía de epilepsia. Con frecuencia se puede sospechar si los espasmos son asimétricos o existe hemihipsarritmia.

Los estudios recientes multicéntricos hallan la causa del SEEI en aproximadamente el 60% de los casos; son investigaciones en las que no se han realizado estudios genéticos de forma sistemática (Osborne et al., 2019). En cambio, los estudios más recientes tienen unas tasas del 75-80% de diagnóstico etiológico (Thaher et al., 2025, Chourasia et al., 2022). Un ejemplo es un estudio monocéntrico de 127 pacientes (Chourasia et al., 2022), en el que se aplicó un protocolo para el estudio etiológico que se diferencia de los previos porque incluyó de forma sistemática pruebas genéticas, además de la resonancia magnética cerebral (RMC), y se encontró una causa en el 81% de los casos (103/127).

Otro estudio en 132 niños con SEEI, tuvo hallazgos en el 17% de pacientes mediante un panel de secuenciación de nueva generación dirigido, específico para epilepsias pediátricas (Barcia et al., 2025).

Los hallazgos indican que en el SEEI los paneles de genes dirigidos por patología tienen menos rendimiento (15-17%) que en otras epilepsias de inicio pediátrico y que frecuentemente es necesario completar el estudio con secuenciación completa de exoma filtrada por patología y, a veces, en trío. (Barcia et al., 2025, Wan et al., 2024).

En los estudios recientes se aprecia por tanto que la RM cerebral detecta la mayor parte de las causas (Wan et al., 2024, Chourasia et al., 2022), incluidas muchas con origen genético, como el CET, o ciertas malformaciones del desarrollo cortical. Cuando la resonancia es normal, se encuentran alteraciones genéticas cada vez en un mayor número de casos. En la tabla 2 (ANEXO) se encuentra una lista extensa de genes en los que se ha detectado alguna variante patogénica o probablemente patogénica en niños con SEEI y algunos comentarios acerca de posibles tratamientos.

Causas metabólicas

Las causas metabólicas son infrecuentes y muchas de ellas se pueden diagnosticar mediante exoma clínico, dirigido o no, o exoma en trío. Merece la pena mencionarlas puesto que algunas de ellas tienen tratamiento específico (Salar et al., 2018, Alqurashi et al., 2015, van Karnebeek et al., 2021, Baldassari et al., 2024, Damiano et al., 2022, Paprocka et al., 2020, Mew et al., 2020, Gras et al., 2022, Klepper et al., 2004, Enns et al., 2024, Wang et al., 2023).

En la tabla 3 (ANEXO) se pueden encontrar las alteraciones metabólicas más frecuentes que pueden cursar con SEEI y que tienen tratamiento específico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Ante la sospecha de un lactante con espasmos epilépticos, la principal prueba a realizar es la realización de un vEEG vigilia y sueño con registro de crisis para caracterizar los espasmos y confirmar el diagnóstico de SEEI (Falsaperla et al., 2023).

Una vez diagnosticado, el resto de pruebas complementarias están dirigidas a detectar la causa.

Pruebas complementarias en IESS
▪ vEEG vigilia y sueño con registro de crisis ▪ Resonancia magnética cerebral ▪ Pruebas laboratorio primer nivel ▪ Valoración oftalmológica y cardiológica ● Estudio genético ▪ Estudio metabólico

Video-EEG con registro de episodios

El EEG con videograbación asociada es la primera prueba a realizar ante la sospecha de SEEI. La grabación va a permitir confirmar que un movimiento específico del lactante corresponde exactamente al cambio en el trazado, lo que es crucial dado que los espasmos pueden ser sutiles y diferenciarlo de otro tipo de crisis.

Un video-EEG que incluya sueño sin anomalías epileptiformes permite descartar SEEI con alta probabilidad. Con respecto a la duración del estudio electroencefalográfico diagnóstico, no hay un consenso. Hay autores que recomiendan una duración de registro de al menos una hora que incluya sueño hasta la fase N2 (Mason et al., 2024). Por ello, en aquellos pacientes en los que no se haya podido registrar los episodios sospechosos de espasmos y con una sospecha alta de SEEI se recomienda repetir el estudio vídeo-EEG y/o prolongarlo.

EEG evolutivos

Es recomendable realizar un estudio vídeo-EEG al menos a las dos semanas del inicio del tratamiento para comprobar la respuesta a la medicación, determinar la persistencia de espasmos y la respuesta del trazado intercrítico (Yuskaitis et al., 2021) Algunos autores recomiendan un registro más prolongado que al diagnóstico incluyendo 4 horas de sueño (Katyayan et al., 2024).

Los hallazgos característicos del EEG en SEEI se describen en epígrafes anteriores.

Resonancia magnética cerebral (RMC)

Es la prueba de imagen de elección, ya que permite orientar la etiología. Suele estar alterada en el 30-66% de los niños con IESS, como se ha mencionado previamente (Saltik et al., 2003, Poulat et al., 2014).

En los casos en que la RMC inicial sea normal y las imágenes se hayan obtenido de forma muy precoz, puede ser necesario repetir el estudio a partir de los 2 años, cuando la mielinización esté completa, especialmente en lactantes con espasmos refractarios de etiología desconocida (ILAE 2022)

En los pacientes que presentan una RMC normal (no lesional) en los que se sospecha una lesión estructural (espasmos asimétricos, actividad focal en EEG o farmacorresistencia) puede ser necesario emplear técnicas de imagen más sensibles, como la RMC 3 Tesla y derivar a un centro de referencia de cirugía de la epilepsia. En ellos, se valorará la realización de pruebas más específicas como la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), útil para detectar displasias corticales focales en RMC no lesionales y delimitar el foco epileptógeno para facilitar cirugías selectivas (Chugani et al., 2015, Gettings et al., 2022, Kolosky et al., 2024)

Determinadas anomalías en la RMC pueden sugerir trastornos metabólicos específicos. En ocasiones, puede ser útil complementar el estudio con espectroscopia por RMC (RMS), que permite determinar la concentración cerebral de metabolitos como colina, lactato o creatina (Rincón et al., 2016, Salar et al., 2018). No obstante, una RM normal o con alteraciones inespecíficas de la mielinización, no descarta el origen metabólico.

Pruebas de laboratorio de primer nivel

Pruebas laboratorio primer nivel para IESS de etiología desconocida
Hemograma
Coagulación básica
Bioquímica: perfil renal, hepático, fosfatasa alcalina, LDH, iones (incluido calcio y magnesio), perfil lipídico y CPK
Cetonemia
Gasometría venosa, amonio, láctico y piruvato
Frotis de sangre periférica
Homocisteína, ceruloplasmina y ferritina
Vitamina B12, 25-OH-Vitamina D y ácido fólico
Hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L)

También se solicitarán serologías para infecciones TORCH (rubéola, toxoplasma, virus herpes simple y citomegalovirus), pudiendo valorarse otras causas infecciosas en función de los antecedentes personales. (Riikonen et al., 1993, Rincón et al., 2016, Salar et al., 2018, Remerand et al., 2019)

Valoración oftalmológica

La exploración del fondo de ojo debe realizarse de forma precoz tras el diagnóstico de espasmos epilépticos para identificar hallazgos que sugieran una causa subyacente específica (McFarlane et al., 2020).

Con respecto a la valoración oftalmológica inicial y seguimiento por el riesgo de alteraciones retinianas y defectos campimétricos secundarios a la vigabatrina, no existe un consenso específico.

Las pruebas complementarias que permiten comprobar afectaciones campimétricas son la campimetría, el electrorretinograma de campo completo (ERG) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) (Westall et al., 2014, Kanner et al., 2018, McFarlane et al., 2020, Biswas et al., 2020, Schein et al., 2022). La campimetría y la OCT exigen una colaboración activa por parte del paciente, lo que limita su aplicabilidad en lactantes, niños pre-escolares y escolares. Para la realización del ERG se requiere en la mayoría de los casos una sedación leve para asegurar que el niño permanezca inmóvil y con los ojos abiertos durante el registro, evitando artefactos por llanto o parpadeo. (Curran et al., 2023)

Por las dificultades técnicas en este grupo de pacientes, no se recomienda un seguimiento oftalmológico seriado durante el tratamiento con vigabatrina. (Strong et al., 2021)

Valoración cardiológica

Es aconsejable realizar una valoración cardiológica completa (ECG y ecocardiografía) para descartar alteraciones subyacentes, especialmente en pacientes con sospecha de enfermedades con afectación sistémica como complejo esclerosis tuberosa.

Con respecto al seguimiento cardiológico en los pacientes que reciben tratamiento con hormona adrenocorticotropa (ACTH) o corticoides se debe individualizar cada caso.

El efecto adverso cardiovascular más frecuente es la hipertensión arterial (HTA), ocurriendo en aproximadamente el 44% de los niños tratados con ACTH y el 36% con prednisolona, por lo que se recomienda el control de la presión arterial en cada visita médica durante el tratamiento (McGarry et al., 2019, AEMPS). No obstante, la realización seriada de ecocardiografía para la detección precoz de miocardiopatía hipertrófica se puede valorar en cada caso, estando altamente recomendada en pacientes con factores de riesgo cardiovascular previos, antecedentes personales/familiares sugestivos o síntomas cardiovasculares. (Ikuta et al., 2022, Dilek et al., 2025)

Estudio genético

Se deben considerar estudios genéticos si no se identifica una etiología tras la exploración clínica y la RMC. Asimismo, se recomiendan en pacientes con alteraciones estructurales cerebrales. (Coleman et al., 2025)

Una etiología genética puede establecerse en hasta el 41% de los casos, según distintas series. El rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas es mayor en pacientes con inicio de los espasmos antes de los 6 meses y retraso del desarrollo previo.

La prueba genética de primera elección se debe valorar en función de los hallazgos clínicos y RMC. La presencia de dismorfias y/o alteración multiorgánica puede dirigir el diagnóstico hacia una entidad concreta o sospechar anomalías cromosómicas y variantes en el número de copias para lo que sería preciso realizar un microarray cromosómico y un cariotipo.

No obstante, el mayor rendimiento diagnóstico en pacientes sin otras comorbilidades se obtiene con la secuenciación del exoma completo (WES), que analiza las regiones exónicas codificantes de genes conocidos causantes de epilepsia. (Liu et al., 2022, Snyder et al., 2024, de Sainte Agathe et al., 2025)

Estudio metabólico

Las etiologías metabólicas son una causa poco frecuente del IESS, con una incidencia estimada entre el 3% y el 22%, según las distintas series.

Se recomienda realizar estudios metabólicos cuando no se identifica una causa clínica o estructural en la RMC (o si se prevé un tiempo prolongado para la obtención de los resultados genéticos).

Los estudios metabólicos dirigidos deben seleccionarse según los hallazgos clínicos y la sospecha específica (van Karnebeek 2018).

La rentabilidad diagnóstica de estas pruebas en IESS es baja (aproximadamente 5%); sin embargo, su importancia radica en que algunos trastornos metabólicos detectables pueden beneficiarse de tratamientos específicos (Campistol 2015).

Estudio metabólico en IESS	
Plasma	Láctico, aminoácidos, ácido pipecólico, alfa-aminoadípico y semialdehído deshidrogenasa, ácido fólico, actividad biotinidasa, estudio de isoformas de transferrina (CDG), perfil de carnitina y acilcarnitinas
LCR (Líquido cefalorraquídeo)	Citoquímica, lactato, ratio glucosa LCR/sangre (realizar determinación sanguínea antes de la punción lumbar), 5-MTHFR, aminoácidos, piridoxal 5'-fosfato, ácido pipecólico, alfa-aminoadípico semialdehído.
Orina	Aminoácidos y ácidos orgánicos, sulfitest (detecta sulfito libre en orina y sirve para cribar la deficiencia de sulfito oxidasa aislada y de cofactor molibdeno), SAICAR (para la detección de succinilpurinas (SAICA-ribósido y succiniladenosina) en orina, cribado de la deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL).

TRATAMIENTO

Antes de abordar el tratamiento de los espasmos epilépticos infantiles, creemos importante enfatizar la urgencia del tratamiento temprano y eficaz una vez que se ha establecido un diagnóstico clínico y electroencefalográfico, ya que puede mejorar los resultados del desarrollo y reducir el riesgo de epilepsia posterior. Se considera ideal iniciar la terapia dentro de los primeros siete días del inicio de los síntomas y no más allá de los dos meses, debido a la evidencia que vincula el tratamiento temprano con un mejor pronóstico del neurodesarrollo a largo plazo (O'Callaghan et al., 2018; O'Callaghan et al., 2011; Mytinger et al., 2020; Riikonen, 1996; Riikonen, 2020; Wanigasinghe et al., 2015; Go et al., 2012; Dozières-Puyravel et al.; 2024; Hussain et al., 2018, Chellamuthu et al., 2014). El término inglés lead-time (tiempo de espera) se emplea con frecuencia en la literatura científica para designar este período crítico. Pocos autores discrepan (Hamano et al., 2006, Saleh et al., 2022) y suele ser debido a que sus comparaciones (Hamano et al., 2006) suelen basarse en un tiempo de espera considerablemente más prolongado (comparan < 2 meses con > 2 meses). En resumen, la mayor parte de autores subrayan la importancia crítica de la intervención rápida para mitigar las consecuencias devastadoras de esta encefalopatía epiléptica del neurodesarrollo.

A continuación se exponen los artículos más relevantes sobre la urgencia de un tratamiento temprano y eficaz:

Riikonen (1996) es la autora que ha analizado el pronóstico a más largo plazo del síndrome de West (espasmos infantiles) en 214 pacientes diagnosticados entre 1960 y 1976, seguidos durante 20-35 años o hasta su muerte, refiere que uno de los factores pronóstico cognitivos es la buena respuesta al tratamiento (usó ACTH) y su uso temprano. Además de la respuesta temprana, existe mejor pronóstico cognitivo en etiología criptogénica.

Hamano et al., 2006 en un estudio retrospectivo de 135 pacientes con espasmos infantiles en el que comparaban la eficacia de distintas dosis de ACTH, evaluaron lead time y no encontraron diferencias significativas, pero evaluaban solo dos grupos: Inicio antes de 2 meses y después de 2 meses por lo que, según lo descrito en la introducción, el lead-time considerado era ya demasiado largo

O'Callaghan et al., 2011 evaluaron cómo el lead time y la edad de inicio de los espasmos afectan el desarrollo a los 4 años. Analizaron una cohorte de 77 niños del estudio UKISS con evaluación de la conducta adaptativa a los 4 años mediante la escala Vineland Adaptive Behaviour Scales (VABS). Dividieron en 5 categorías el lead-time: a los 7 días/entre los 8 y 14 días/ entre 15 días y < 1 mes/ entre 1 y 2 meses/ > 2 meses. Cada categoría de mayor lead-time se asoció con –3,9 puntos en la VABS (p = 0,03). Aumentar el lead-time se asocia significativamente con peor valor del VABS a los 4 años ajustado por etiología, edad de inicio de los espasmos y tratamiento utilizado. También comentan que la edad muy temprana de inicio de los espasmos, confiere por sí sola peor pronóstico cognitivo.

Go et al., 2012 realizan una revisión sistemática de estudios publicados entre 1990 y 2011. Evalúan la calidad de evidencia según los criterios de la Academia Americana de Neurología. Encontraron que el inicio del tratamiento antes de las 4 semanas desde el inicio de los espasmos se asocia con mejores resultados en desarrollo cognitivo.

Chellamuthu et al., 2014 realizaron un ensayo clínico aleatorizado abierto que comparó dos dosis de prednisolona oral (alta y estándar) en el tratamiento de espasmos infantiles. Refieren que el retraso del inicio del tratamiento con respecto al inicio de la clínica de espasmos es un factor de mal pronóstico bien conocido para el resultado del desarrollo neurológico

Wanigasinghe et al., 2015 refieren que un cese temprano de los espasmos junto con una mejora electroencefalográfica puede correlacionarse con el pronóstico del neurodesarrollo

O'Callaghan et al., 2018 en el estudio ICISS (International Collaborative Infantile Spasms Study), ensayo clínico aleatorizado y prospectivo, refieren que iniciar el tratamiento de forma temprana y lograr un cese rápido de los espasmos infantiles se asocia con un mejor pronóstico neurológico y una menor probabilidad de desarrollar epilepsia a los 18 meses de edad.

Hussain, 2018 revisa de forma crítica y exhaustiva las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de los espasmos infantiles, incluyendo eficacia, seguridad, algoritmos de tratamiento y perspectivas futuras. Concluye que el tratamiento debe iniciarse rápidamente (<7 días) para mejorar el pronóstico cognitivo. La terapia hormonal sigue siendo la más efectiva en general. La vigabatrina (VGB) es preferida en el Complejo Esclerosis Tuberosa (CET). La combinación ACTH + VGB puede ser superior, pero requiere más estudios. Se necesitan nuevas terapias más seguras y eficaces, y modelos preclínicos más representativos.

Mytinger et al., 2020 evaluaron el cumplimiento con terapias estándar (ACTH, prednisolona, VGB), tiempos de transición entre tratamientos, y tasas de remisión clínica y electroencefalográfica a corto plazo (2 semanas y 3 meses) en un estudio retrospectivo de 114 pacientes con diagnóstico reciente de espasmos infantiles, entre 2 meses y 2 años de edad. Una de las conclusiones es que iniciar el tratamiento en los primeros 7 días del inicio de la clínica es un factor de mejor pronóstico para el neurodesarrollo posterior, que iniciarlo más tarde. Además de iniciarlo precozmente, si el tratamiento es también efectivo se asocia con mejor neurodesarrollo y epilepsia a los 18 meses

Riikonen, 2020 revisó los resultados clínicos a corto y largo plazo en niños con espasmos infantiles, con énfasis en los tratamientos actuales (ACTH, prednisolona, VGB), factores pronósticos, efectos adversos y estrategias para mejorar el pronóstico. Incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), 2 estudios prospectivos observacionales, 1 estudio de cohortes longitudinal, 4 revisiones sistemáticas previas (incluida Cochrane) y 1 estudio poblacional. Una de sus conclusiones es que la duración corta de la hipsarritmia y el inicio temprano del tratamiento se asocian con mejor desarrollo.

Saleh et al., 2022 también refieren mejor pronóstico en los espasmos infantiles de etiología idiopática. Refieren que el tiempo desde el inicio de los espasmos hasta el inicio del tratamiento no afecta significativamente al pronóstico final.
Dozières-Puyravel et al., 2024 compararon la pauta combinada con la pauta secuencial y encontraron que, con ambas pautas, el tiempo de inicio del tratamiento es un factor pronóstico clave

Aunque la importancia del inicio temprano del tratamiento es algo en lo que el clínico puede influir, la literatura científica también aborda **otros factores pronósticos no modificables**. En este sentido la mayoría de los autores concuerdan en que la etiología subyacente y el estado del neurodesarrollo al inicio del tratamiento son elementos influyentes en la evolución de estos pacientes. Se ha observado

una mejor evolución en niños cuya etiología se clasifica como criptogénica o no identificable y en aquellos que presentan un nivel de neurodesarrollo más favorable en el momento de iniciar la intervención terapéutica (Riikonen, 1996, Lux et al., 2005, Oguni et al., 2006, Hamano et al., 2006, Shu et al., 2009, Djuric et al., 2014, Osborne et al., 2019, Riikonen, 2020, Jiang et al., 2022, Saleh et al., 2022).

No obstante, existe una perspectiva divergente de algunos autores. Por ejemplo, Knupp et al., 2016 sugieren que la etiología de los espasmos y la presencia de afectación neurocognitiva de moderada a grave en la fase inicial, no se asocian de manera tan robusta con la respuesta al tratamiento como la selección específica del régimen terapéutico.

A continuación se exponen los artículos más relevantes sobre los factores pronósticos no modificables:

Riikonen (1996) es la autora que ha analizado el pronóstico a más largo plazo del síndrome de West (espasmos infantiles) en 214 pacientes diagnosticados entre 1960 y 1976, seguidos durante 20-35 años o hasta su muerte, refiere mejor pronóstico cognitivo en los de etiología criptogénica

Lux et al., 2005 evalúan si el control temprano de los espasmos infantiles mediante tratamiento hormonal o vigabatrina se asocia con mejores resultados en desarrollo neurológico y control de epilepsia a los 12–14 meses de edad. Realizan un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (RCT) con 107 lactantes con espasmos infantiles (edad: 2–12 meses) y encuentran que en niños sin etiología identificada, el tratamiento hormonal se asocia con mejor desarrollo neurológico

Oguni et al., 2006, evalúan la eficacia y seguridad de un protocolo escalonado de ACTH sintético a dosis extremadamente bajas para el tratamiento del síndrome de West (WS). Se obtuvieron mejores resultados en casos criptogénicos (67% vs. 59% en sintomáticos)

Hamano et al., 2006, en un estudio retrospectivo de 135 pacientes con espasmos infantiles en el que comparaban la eficacia de distintas dosis de ACTH, clasificaron los pacientes también en función de la etiología y vieron que la etiología criptogénica predecía mejor evolución.

Shu et al., 2009 realizaron un ensayo aleatorizado y prospectivo comparando dosis convencional de ACTH (50 UI/día) frente a una dosis baja (0,4 UI/kg/día). Las tasas de buena eficacia (cese espasmos) y desaparición de la hipsarritmia fueron significativamente mayores en el grupo del síndrome de West criptogénico que en el grupo sintomático ($P<0,05$).

Djuric et al., 2014 evaluaron la eficacia de la vigabatrina como tratamiento inicial en niños con espasmos infantiles no tratados previamente, y analizaron su evolución a largo plazo. Es un estudio prospectivo, observacional, no controlado de 180 niños con espasmos infantiles tratados exclusivamente con vigabatrina como primera línea. Refiere que la etiología y el desarrollo previo fueron los principales predictores de evolución desfavorable.

Knupp et al., 2016, en el estudio prospectivo multicéntrico realizado por el National Infantile Spasms Consortium (NISC), proporcionan evidencia sólida sobre la eficacia de los tratamientos iniciales para los espasmos infantiles. En su estudio concluyen también que la etiología de los espasmos y la presencia de retrasos moderados–graves al inicio no se asociaron tan fuertemente con la respuesta al tratamiento como con la elección del tratamiento en sí.

Osborne et al., 2019 en el estudio ICISS (International Collaborative Infantile Spasms Study) ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y multicéntrico, menciona que la etiología subyacente influye en la respuesta al tratamiento y el pronóstico, con mejores resultados para niños sin etiología identificada versus con etiología identificada (cese de espasmos 73% vs. 58% y puntuación media de conducta adaptativa de la escala Vineland a los 18 meses 82,5 vs. 66,8),

Riikonen et al., 2020 revisan los resultados clínicos a corto y largo plazo en niños con espasmos infantiles, con énfasis en los tratamientos actuales (ACTH, prednisolona, vigabatrina), factores pronósticos, efectos adversos y estrategias para mejorar el pronóstico. Incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), 2 estudios prospectivos observacionales, 1 estudio de cohortes longitudinales, 4 revisiones sistemáticas previas (incluida Cochrane) y 1 estudio poblacional. Concluyeron que la etiología es el factor pronóstico más importante. Los espasmos de causa desconocida (criptogénicos) tienen mejor respuesta y desarrollo cognitivo. Algunos casos sintomáticos también pueden tener buen pronóstico (ej. síndrome de Down, hipoglucemia neonatal, leucomalacia periventricular (PVL)).

Jiang et al., 2022 evalúa la distribución etiológica del síndrome de espasmos epilépticos infantiles (IESS) y compara la eficacia a corto plazo de dos regímenes de prednisona (dosis usual de 2 mg/kg/día vs. dosis alta: 4mg/kg/día) tras tratamiento intravenoso con corticosteroides. El diseño del estudio es una cohorte ambispectiva de 441 pacientes con IESS. El 49,4% tenía etiología conocida: estructural adquirida el 23,6% (principalmente encefalopatía hipóxico-isquémica); genética el 15,4% (TSC, CDKL5, SCN2A, KCNQ2, etc.); estructural congénita el 7,0%; infecciosa el 2,3%; metabólica el 1,1% y desconocida el 50,6% (con o sin estudios genéticos). Estudiaron el cese de espasmos en los días 13–14, libertad de crisis en los días 14–42, resolución de hipsarritmia en EEG y remisión electroclínica. En cuanto a la etiología concluyeron que la respuesta al tratamiento fue independiente de la etiología. Sin embargo, los pacientes con etiología desconocida mostraron mayor resolución de hipsarritmia (p = 0,009). La etiología desconocida podría asociarse a mejor respuesta EEG.

Saleh et al. 2022 evalúan los perfiles clínicos, modalidades de tratamiento y resultados en pacientes con espasmos infantiles (IS) atendidos en una clínica neurológica pediátrica. Es un estudio retrospectivo con 32 pacientes. El 53,1% eran sintomáticos y el 46,9% idiopáticos. Todos los pacientes con buen resultado final eran de etiología idiopática (p = 0,002).

Algunos autores como Mytinger et al., 2020 y Yuskaitis et al., 2022 apuestan por que la evaluación del tratamiento debería ser temprana (entre los 10 y 14 días o al séptimo día, respectivamente) para tomar decisiones terapéuticas más eficaces, dado que permite identificar de forma temprana a los no respondedores y ajustar el tratamiento más rápidamente.

A continuación, se resumen estos dos artículos:

Mytinger et al., 2020 evalúan el cumplimiento con terapias estándar (ACTH, prednisolona y vigabatrina, los 3 a dosis altas), tiempos de transición entre tratamientos, y tasas de remisión clínica y electroencefalográfica a corto plazo (2 semanas y 3 meses). Es un estudio retrospectivo de 114 pacientes con diagnóstico reciente de espasmos infantiles, entre 2 meses y 2 años de edad. Concluyen que se debe iniciar el siguiente tratamiento dentro de los 14 días si persisten los espasmos y proponen realizar seguimiento clínico y EEG entre los 10 y 14 días tras el inicio del tratamiento para mejorar la

tasa de transición oportuna entre tratamientos. Consideran que la terapia dual inicial (Tratamiento hormonal + vigabatrina) podría evitar retrasos, aunque advierte sobre los riesgos y costos asociados

Yuskaitis et al., 2022 evalúan el tiempo necesario para lograr la remisión clínica de los espasmos infantiles tras iniciar tratamiento estándar (ACTH, esteroides orales o vigabatrina), y determinar si una evaluación temprana (día 7) puede predecir la remisión sostenida y guiar decisiones terapéuticas más eficaces. Realizan un estudio prospectivo multicéntrico del National Infantile Spasms Consortium (NISC). Incluyeron 395 niños. Se definió la respuesta sostenida como el cumplimiento de los tres criterios siguientes: Cese clínico de espasmos antes del día 14, ausencia de hipsarritmia en EEG entre las semanas 2–4 y con remisión mantenida hasta el día 30 sin nuevos medicamentos. El 43% de los niños lograron remisión clínica en las primeras 2 semanas y 81% de los respondedores lo hicieron en la primera semana. La respuesta clínica al día 7 predijo remisión sostenida con alta precisión, con sensibilidad del 81%, especificidad del 98% y área bajo la curva de 0,983. Por lo que concluyen que evaluar la respuesta al tratamiento en el día 7 permite identificar no respondedores y ajustar el tratamiento más rápidamente.

TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

Existe un claro consenso en todos los artículos revisados de que la terapia hormonal (ACTH depot o corticoides orales) y la vigabatrina son los tratamientos de primera línea y más efectivos

1. Evidencia científica del tratamiento hormonal y de la vigabatrina

Los ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones actuales recomiendan como tratamiento de primera línea para los espasmos infantiles la hormona adrenocorticotropa (ACTH), los corticosteroides orales (prednisona o prednisolona) o la vigabatrina (VGB).

1.1. Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) / Tetracosáctida

La ACTH y sus análogos sintéticos son ampliamente considerados una de las terapias hormonales más eficaces.

- Cese de los espasmos a las 2 semanas: La ACTH es considerada muy eficaz para el control a corto plazo de los espasmos y la resolución de la hipsarritmia. Las tasas de respuesta a la ACTH varían entre 36,7% y 87% (Riikonen et al., 2020, Alrifai et al., 2022, Hamano et al., 2006, Pellock et al., 2010, Knupp et al., 2016, Mao et al., 2024, Guang et al., 2022). Un estudio prospectivo y aleatorizado informó una tasa de cese de hasta el 87% con ACTH en dosis altas (150 U/m²/día) en 2 semanas, superando a la prednisona, (Baram et al., 1996, Gao et al., 2025) pero en uno de ellos la prednisona se administraba a dosis bajas (Baram et al., 1996). En un ensayo más reciente en el sur de Asia la ACTH a dosis altas mostró una eficacia significativamente mayor para el cese de los espasmos a las 2 semanas en comparación con la ACTH a dosis bajas (Devi et al., 2024). No obstante, varios ensayos clínicos y metaanálisis no han encontrado diferencias significativas en la remisión de los espasmos a corto plazo entre la ACTH y los corticoides orales a dosis altas (Song et al., 2017, Mytinger et al., 2022, Knupp et al., 2016, Gowda et al., 2019, Thodeson et al., 2014, Lux et

al., 2005, Grinspan et al., 2021, Jain et al., 2022, Gao et al., 2025, Osborne et al., 2023, Yuskaitis et al., 2022, Devi et al., 2024, Luo et al., 2019, Chang et al., 2019, Li et al., 2020, Guang et al., 2022).

- Días hasta el cese de los espasmos: El tiempo medio de respuesta a la ACTH fue de 2 a 6,9 días en diferentes estudios (Gowda et al., 2019, Baram et al., 1996). Un estudio mostró que la mediana del tiempo hasta cese espasmos con ACTH fue de 4 días; no hubo diferencias significativas entre ACTH, corticosteroides orales y VGB (Yuskaitis et al., 2022), pero hubo significativamente mayor número de respondedores con ACTH y corticoides orales (sin diferencias significativas) que con VGB.
- Cese de la hipsarritmia: La ACTH y los corticoides orales a dosis altas se muestran igual de eficaces en la resolución de la hipsarritmia y el cese de espasmos en varios ensayos clínicos y metaanálisis revisados (Song et al., 2017, Mytinger et al., 2020, Mytinger et al., 2022, Knupp et al., 2016, Gowda et al., 2019, Thodeson et al., 2014, Jain et al., 2022, Osborne et al., 2023, Yuskaitis et al., 2022, Devi et al., 2024, Chang et al., 2019, Li et al., 2020, Guang et al., 2022). Sin embargo, algunos autores han demostrado que la ACTH es superior a la prednisona en la supresión de la hipsarritmia (Baram et al., 1996, Riikonen et al., 2020, Gao et al., 2025, Luo et al., 2019), uno de ellos es un metaanálisis reciente del 2025 que muestra que la ACTH es superior a la prednisolona oral en la mejora de la respuesta electroclínica (cese de espasmos y desaparición de hipsarritmia) al día 14 (80,69% vs. 56,31%) (Gao et al., 2025).
- Respuesta electroclínica sostenida y pronóstico a largo plazo: La ACTH puede tener más ventajas en la mejora del resultado a largo plazo, (Gao et al., 2025, Knupp et al., 2016) con un mayor número de meses hasta la recaída en comparación con la prednisolona: 7,19 versus 5,72 meses (Gao et al., 2025). Un estudio de mejora de la calidad que priorizó la terapia hormonal (incluida la ACTH) sobre la VGB para los EI no relacionados con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) mostró un aumento en la remisión electroclínica a los 3 meses del 53,4% al 75,4% (Mytinger et al., 2022). Sin embargo, un estudio a largo plazo de la monoterapia con ACTH para SEEI con leucomalacia periventricular (LPV) mostró una tasa de respuesta inicial del 58,3%, pero solo el 16,7% mantuvo la remisión sin aparición de otras crisis epilépticas al final del seguimiento. La persistencia de actividad epiléptica en EEG post-tratamiento y el grado de LPV u otras lesiones a nivel de la resonancia, se asoció con un mayor riesgo de recurrencia (Matsuura et al., 2023, Mao et al., 2024).
- Dosis y duración: Existe debate sobre la dosis y duración óptimas (Hussain et al., 2018).

Dosis: No existe consenso en la bibliografía revisada entre las dosis de ACTH. Muchos autores usan dosis altas (150 UI/m2/día, > 30 UI/día) pero también autores hay que usan dosis bajas (< 30 UI/día).

Sin embargo, algunos estudios sugieren que dosis bajas de ACTH pueden ser igual de efectivas y con menos efectos adversos para el cese a corto plazo de los espasmos y cese de la hipsarritmia (Shu et al., 2009, Hamano et al., 2006, Pellock et al., 2010, Guang et al., 2022, Li et al., 2020, Oguni et al., 2006, Song et al., 2017, Knupp et al., 2016, Go et al., 2012, Chang et al., 2019) y se apuesta por usar dosis bajas dados los menores efectos secundarios. Hamano et al., 2006 refieren que no existen diferencias significativas en la remisión de espasmos e hipsarritmia y la evolución al año con dosis de 0,02- 0,015 y 0,0125 mg/kg/día. Oguni et al., 2006 proponen iniciar con dosis aún más bajas de ACTH 0,005mg/kg/día (0,2IU/kg/día) y aumentar a las 2 semanas a 0,025 mg/kd/día (1 UI/kg/día) si no

responden. Refiere un 55% de respondedores (cese espasmos e hipsarritmia) y prácticamente todos a dosis bajas.

Song et al., 2017 sugiere que la terapia combinada de ACTH con sulfato de magnesio es superior a la monoterapia con ACTH en la detención de espasmos y la normalización del EEG.

Duración: Una duración del tratamiento de 2 semanas, seguida de una reducción gradual en las siguientes 2 semanas, es un protocolo común y con pocos efectos secundarios (Osborne et al., 2023, Pellock et al., 2010, Li et al., 2020).

1.2. Corticosteroides orales (Prednisolona/Prednisona)

Los corticosteroides orales son una alternativa a la ACTH, especialmente donde la ACTH no está disponible o es costosa.

- Cese de los espasmos a las 2 semanas: Las tasas de respuesta de la prednisolona varían entre 11% y 70% en función de las dosis utilizadas (Riikonen, 2020). La prednisolona en dosis altas (4 mg/kg/día o 40-60 mg/día) ha demostrado ser más beneficiosa que las dosis habituales (2 mg/kg/día) en el cese de espasmos y resolución de la hipsarritmia (Jiang et al., 2022, Chellamuthu et al., 2014, Song et al., 2017, Jain et al., 2022, Li et al., 2020). Jiang et al., 2022 reporta igual respuesta electroclínica en las franjas de los días 13-14 y 14-42 con dosis altas y bajas. Metaanálisis recientes sugieren que los corticosteroides en dosis altas no son inferiores a la ACTH en el cese de espasmos las 2 semanas (Song et al., 2017, Mytinger et al., 2020, Mytinger et al., 2022, Knupp et al., 2016, Gowda et al., 2019, Thodeson et al. 2014, Lux et al. 2005, Grinspan et al. 2021, Jain et al., 2022, Gao et al., 2025, Osborne et al., 2023, Yuskaitis et al., 2022, Devi et al., 2024, Luo et al., 2019, Chang et al., 2019). Incluso un estudio de Sri Lanka mostró que la prednisolona oral fue efectiva en el cese de los espasmos en el 58,3% de los casos, superando a la ACTH (36,7%) (Wanigasinghe et al. 2015).
- Días hasta el cese de los espasmos: El tiempo medio de respuesta para la prednisolona fue inferior al de ACTH (3,85 versus 8,65 días), siendo pues más rápido en algunos estudios que la ACTH (Wanigasinghe et al. 2015). Jiang et al., 2022 no encuentran diferencias significativas entre dosis altas o bajas, pero en general varios autores refieren que las dosis altas de prednisolona son más efectivas.
- Cese de la hipsarritmia: La remisión electroclínica al día 14-21 con prednisolona fue del 43,75% comparado con 18,4% con ACTH en un estudio (Wanigasinghe et al. 2015). Otro estudio informó una resolución de la hipsarritmia del 87,1% con dosis bajas de prednisona y 76,9% con dosis altas a las 4-6 semanas, sin diferencias significativas entre las dosis (Jiang et al., 2022).
- Respuesta electroclínica sostenida y pronóstico a largo plazo: Un estudio encontró una mayor proporción de pacientes con remisión electroclínica mantenida durante 28 días con prednisolona (31,2%) frente a ACTH (12,22%) (Wanigasinghe et al. 2015). Un metaanálisis refiere que no hay diferencias significativas en la respuesta mantenida a las 6 semanas entre los corticoides orales a dosis altas y la ACTH (Li et al., 2020). Además, un análisis combinado de dos ensayos no encontró diferencias significativas en los resultados de desarrollo o de epilepsia a los 14 meses o 4 años entre tetracosáctida y prednisolona (Osborne et al., 2023, Grinspan et al. 2021).

1.3. Vigabatrina (VGB)

La VGB es un fármaco de primera línea, especialmente eficaz en casos de espasmos infantiles asociados al complejo de esclerosis tuberosa (CET).

- Cese de los espasmos a las 2 semanas: La VGB es altamente efectiva en el contexto del CET, con tasas de respuesta que pueden llegar al 85-100% en estos casos específicos (Hussain et al., 2018, Xu et al., 2023, Carmant et al., 2011, Pesaturo et al., 2011, Grinspan et al., 2021, Curatolo et al., 2018, Go et al., 2012, Jain et al., 2022, Riikonen et al., 2020, Song et al., 2017, Djuric et al., 2014, Jiang et al., 2022) y parece más eficaz a altas dosis de 100-150 mg/kg/día (Elterman et al., 2010). Pocos estudios refieren que la VGB es igual de eficaz que el tratamiento hormonal (Carmant et al. 2011, Saleh et al. 2022) incluso en tiempo hasta recaídas y con más tolerabilidad que el tratamiento hormonal, pero este metaanálisis incluía varios pacientes con esclerosis tuberosa (Carmant et al. 2011). Djuric et al., 2014 no la compara con el tratamiento hormonal, pero describe que a corto plazo la VGB controla los espasmos y la hipsarritmia en un 56,1% pero a largo plazo existe un 20% de recaídas. Para los espasmos no asociados al CET, las monoterapias hormonales son significativamente mejores que la monoterapia con VGB (Lux et al. 2005, Cohen-Sadan et al. 2009, Pellock et al., 2010, Darke et al. 2010, Pesaturo et al. 2011, Go et al., 2012, Thodeson et al., 2014, Knupp et al., 2016, Hussain et al., 2018, Riikonen et al., 2020, Grinspan et al., 2021, Dzau et al., 2022, Yuskaitis et al., 2022, Xu et al., 2023).
- Días hasta el cese de los espasmos: El tiempo medio de respuesta para la VGB es muy rápido, típicamente entre 3 y 7 días (Djuric et al., 2014, Carmant et al., 2011).
- Cese de la hipsarritmia: La VGB ha demostrado ser eficaz en la eliminación del patrón de hipsarritmia en el EEG (Carmant et al., 2011).
- Respuesta electroclínica sostenida y pronóstico a largo plazo: Un 23% de los pacientes tratados con VGB experimentaron una recaída, pero el 72% de ellos recuperaron la libertad de espasmos, usando VGB a dosis altas (Elterman et al., 2010, Go et al., 2012). La VGB no mostró diferencias significativas en los resultados del neurodesarrollo en comparación con la terapia hormonal en pacientes con EI de todas las causas, aunque en el subgrupo sin etiología identificada, la terapia hormonal se asoció con mejores resultados, posiblemente debido a un mayor control temprano de los espasmos (Lux et al. 2005, Pesaturo et al. 2011). La ausencia del fracaso del tratamiento a los 60 días para la VGB fue del 37%, siendo más común en pacientes con CET (62%) que en los que no la tenían (29%) (Grinspan et al. 2021). El grupo francés defiende dejar la vigabatrina 2 años pues refieren que previene las recaídas (Kuchenbuch et al. 2024), pero en general se aconseja no exceder los 6 meses de tratamiento (Pellock et al., 2010, Carmant et al., 2011, Djuric et al., 2014, O'Callaghan et al., 2016, Song et al., 2017, Hussain et al., 2018, O'Callaghan et al., 2018, Ko et al., 2018, Riikonen et al., 2020)
- Dosis VGB: En los estudios en los que solo usan VGB refieren mejor efectividad en dosis altas (Elterman et al., 2010, Go et al., 2012, Song et al., 2017, Pesaturo et al., 2011)

1.4. Estudios sobre efectos adversos del tratamiento hormonal y la vigabatrina

Terapia hormonal: los efectos adversos comunes incluyen inmunosupresión (que aumenta el riesgo de infección), irritabilidad y agitación (Chen et al. 2025), problemas gastrointestinales (gastritis, distensión abdominal, vómitos y diarrea como más frecuentes), hipertensión (se define como 3 tomas consecutivas de TA > 95 percentil para edad, peso y sexo), aumento de peso y apetito, rasgos cushingoides, hiperglucemia, alteraciones electrolíticas (Hipopotasemia, hiperglucemia o glucosuria y retención de líquidos), anomalías metabólicas (Gao et al., 2025, Carmant et al. 2011), trastornos del sueño, acné, hirsutismo, hipertonía (Kuchenbuch et al. 2024), riesgo de disminución de la densidad ósea (relacionado con altas dosis y tratamientos prolongados), insuficiencia adrenal (supresión del eje HPA), hipertrofia miocárdica o miocardiopatía hipertrófica. También se han comunicado opacidades oculares, aumento del tamaño ventricular cerebral o del espacio subaracnoideo (Chang et al., 2019, Li et al., 2020, Dzau et al. 2022, Gao et al., 2025). Las dosis diarias o muy elevadas de ACTH se han asociado con una mayor mortalidad (Riikonen, 2020). Se han comunicado casos de anafilaxia.

Vigabatrina: El defecto del campo visual (DCV) es un efecto adverso temido y aparentemente irreversible, aunque difícil de evaluar en lactantes (Carmant et al. 2011, Pesaturo et al. 2011, Riikonen, 2020, Pellock et al. 2010) que aumenta cuando el tratamiento se prolonga más de 6 meses (Riikonen, 2020, Carmant et al., 2011, Hussain et al., 2018, Ko et al., 2018, O'Callaghan et al., 2016, Djuric et al., 2014). Djuric et al., 2014 incluso comenta que no hubo diferencias en la tasa de recaídas entre los tratados 6 meses y los que continuaron el tratamiento con vigabatrina hasta los 2 años. También se han identificado anomalías reversibles en la resonancia magnética cerebral (VABAM) (Pellock et al., 2010, Hussain et al., 2018, Go et al., 2012) en un 22-32% de los pacientes que reciben VGB. Estas alteraciones son dosis dependientes con un pico a los 3-12 meses tras el inicio de la VGB. Son reversibles parcialmente o completamente al cesar o reducir la dosis de VGB (Bhalla et al. 2020). Por ello se aconseja no usar más de 3-6 meses este fármaco (O'Callaghan et al. 2018). Se han comunicado 17 casos que, recibiendo pauta combinada (hormonal + VGB), han desarrollado un VABAM sintomático (encefalopatía, alteración del movimiento y disautonomía). Las dosis usadas de VGB eran altas (mayores o iguales a 150 mg/kg/día) en la mayoría de ellos. En todos, menos en uno que falleció, la sintomatología se resolvió al disminuir las dosis (Bhalla et al. 2020), pero los estudios de los franceses (Kuchenbuch et al. 2024) que usan la VGB como primera opción y luego añaden los corticoides tienen un porcentaje bajo de VABAM (20%) y todos fueron asintomáticos. Hussain et al., 2017 refieren que el uso de terapia hormonal con VGB puede exacerbar cambios sintomáticos que provoca la VGB en la RM cerebral. La sedación, somnolencia, irritabilidad e insomnio también son efectos adversos comunes (Pellock et al., 2010, Carmant et al. 2011). Otros efectos detectados son estreñimiento, vómitos, letargo y disminución del apetito

A continuación se exponen los artículos más relevantes sobre los tratamientos de primera línea, el tratamiento hormonal y la vigabatrina:

Baram et al., 1996 comparan la eficacia de ACTH en dosis altas (150 UI/m²/día) frente a prednisona (2 mg/kg/día) durante 2 semanas en el tratamiento de espasmos infantiles (IS), evaluando tanto el cese clínico de los espasmos como la normalización del EEG (respondedores). Realizan un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, con evaluación ciega para el neurofisiólogo: 29 lactantes (22 de etiología

sintomática y 7 criptogénicos). Duración del tratamiento: 2 semanas y posteriormente reducción progresiva. De los tratados con ACTH, el 86,6% presenta buena respuesta y, de los tratados con prednisolona, son respondedores el 28,6%. A los pacientes que no respondieron se les ofreció el tratamiento alternativo: 8/9 pacientes que fallaron con prednisona respondieron a ACTH y 1/2 que fallaron con ACTH respondió a prednisona. En este estudio ACTH en dosis altas fue significativamente más eficaz que prednisolona, pero existe el sesgo de haber usado dosis bajas de prednisolona.

Lux et al., 2005 evalúan si el control temprano de los espasmos infantiles mediante tratamiento hormonal o vigabatrina se asocia con mejores resultados en desarrollo neurológico y control de epilepsia a los 12–14 meses de edad. Realizan un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (RCT) con 107 lactantes con espasmos infantiles (edad: 2–12 meses): Hormona (prednisolona o tetracosactide): n = 55; vigabatrina: n = 52. Realizan un seguimiento hasta los 14 meses y evaluación con Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS). Concluyen que el tratamiento hormonal es más eficaz que vigabatrina para el control inicial de espasmos (días 13-14). A los 14 meses, ambos tratamientos muestran eficacia similar en control de espasmos. En niños sin etiología identificada, el tratamiento hormonal se asocia con mejor desarrollo neurológico. No se observaron diferencias significativas en efectos adversos graves entre los tratamientos.

Hamano et al., 2006 Evalúan la eficacia terapéutica y los efectos adversos de la terapia con ACTH sintético en el síndrome de West, considerando: dosis de ACTH, edad de inicio de los espasmos, etiología, tiempo desde el inicio hasta el tratamiento (*lead*-time). Es un estudio retrospectivo de 135 pacientes con espasmos infantiles (26 criptogénicos, 109 sintomáticos). A 72 pacientes los tratan con ACTH sintética a dosis de 0,02 mg/kg/día, 13 pacientes con 0,015 mg/kg/día y 50 pacientes con 0,0125 mg/kg/día de ACTH. La duración fue de 2 a 8 semanas, con reducción progresiva. Evalúan el cese inicial de espasmos + resolución de hipsarritmia y las recaídas al año. No hubo diferencias significativas en eficacia entre las distintas dosis. El ACTH sintético a dosis bajas es igual de eficaz que dosis altas, con menos efectos adversos. Edad de inicio <4 meses se asoció con peor pronóstico. La etiología criptogénica predecía mejor evolución. Por ello recomendaban reducir dosis y duración del tratamiento para minimizar riesgos.

Oguni et al., 2006, evalúan la eficacia y seguridad de un protocolo escalonado de ACTH sintético a dosis extremadamente bajas para el tratamiento del síndrome de West (WS), buscando máximo efecto terapéutico con mínimos efectos adversos. Realiza un estudio clínico prospectivo con 31 lactantes con WS (9 criptogénicos, 22 sintomáticos). Primera fase de tratamiento: ACTH 0,005 mg/kg/día (0,2 UI/kg/día) por 2–3 semanas. Si no hay respuesta, aumenta la dosis hasta ACTH 0,025 mg/kg/día (1,0 UI/kg/día) por 2 semanas, seguida de reducción progresiva. Al mes del tratamiento la respuesta electroclínica fue (cese de espasmos + desaparición de hipsarritmia): 17/31 (55%) con dosis baja. Respuesta adicional tras aumentar la dosis de ACTH: 2/8 (25%) llegando a un total del 61% con remisión completa. A largo plazo, 48% permanecieron libres de crisis tras ≥1 año. Se obtuvieron mejores resultados en casos criptogénicos (67% vs. 59% en sintomáticos). Este protocolo permite reducir significativamente la dosis total de ACTH y minimizar efectos adversos.

Cohen Sadan et al., 2009 comparan los resultados a largo plazo del tratamiento con ACTH versus vigabatrina en niños con síndrome de West idiopático y resonancia magnética normal. Es un estudio

retrospectivo multicéntrico con seguimiento promedio de 9 años en 28 pacientes. No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica inicial entre grupos. El tratamiento temprano con ACTH se asoció con mejores resultados cognitivos y menor riesgo de epilepsia. Concluyeron que el tratamiento temprano con ACTH en el síndrome de West idiopático mejora significativamente el pronóstico cognitivo y reduce el riesgo de epilepsia en comparación con vigabatrina o el uso tardío de ACTH.

Shu et al., 2009 realizan un ensayo aleatorizado y prospectivo comparando dosis convencional de ACTH (50 UI/día) frente a una dosis baja (0,4 UI/kg/día). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta inicial (5-8 semanas) entre los grupos tratados con dosis convencional y dosis baja de ACTH, con tasas de respuesta del 53% y 60%, respectivamente ($p > 0,05$). Asimismo, los hallazgos electroencefalográficos posteriores al tratamiento, la tasa de recaída de los espasmos y el intervalo hasta la recaída, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$). La evaluación de los resultados a largo plazo (>12m) en los ocho pacientes que presentaron respuesta inicial no reveló diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a la seguridad del tratamiento, la incidencia de efectos adversos relacionados con la terapia con ACTH fue significativamente más alta en el grupo de dosis convencional (93%) que en el grupo de dosis baja (20%) ($p < 0,01$)

Pellock et al., 2010 establecen un consenso clínico en EE.UU. sobre el diagnóstico, evaluación y tratamiento de los espasmos infantiles (EI), también conocidos como síndrome de West, mediante revisión de evidencia científica y discusión entre expertos del grupo de trabajo ISWG (Infantile Spasms Working Group). En cuanto al tratamiento refieren mayor efectividad como primera línea la ACTH con alta eficacia (hasta 87% de respuesta clínica y EEG) frente a la vigabatrina (especialmente eficaz en EI asociados a TSC (50–90%). La prednisolona oral a alta dosis tiene una eficacia similar a la ACTH en algunos estudios. Necesita más evidencia con confirmación por EEG. La dieta cetogénica la consideran una alternativa en casos refractarios y la cirugía estaría indicada en casos focales refractarios con malformaciones corticales.

Darke et al., 2010 evalúan los resultados del desarrollo neurológico y la epilepsia a los 4 años en niños con espasmos infantiles tratados con hormonas (prednisolona o tetracosactida) o vigabatrina, como parte del estudio UKISS. Se realizó un seguimiento a los 4 años de edad (media 4,2 años) de 77 de los 107 niños originalmente incluidos en el ensayo UKISS. Se utilizó la escala Vineland de comportamiento adaptativo (VABS) y un cuestionario de epilepsia. El análisis fue por intención de tratar y estratificado según la presencia o no de etiología identificada. No hubo diferencias significativas en el desarrollo ni en la epilepsia entre los grupos de tratamiento cuando se consideró a todos los niños. En el subgrupo sin etiología identificada, los niños tratados con hormonas tuvieron puntuaciones en la VABS significativamente más altas que los tratados con vigabatrina (mediana 96 vs. 63; $p=0,033$). La proporción de niños con epilepsia activa a los 4 años fue similar entre los grupos de tratamiento. Los niños con etiología conocida tuvieron peores resultados en su desarrollo y mayor prevalencia de epilepsia persistente. Concluyen que aunque no se observaron diferencias globales entre tratamientos, los niños sin etiología identificada tratados con hormonas mostraron un desarrollo significativamente mejor a los 4 años. Esto sugiere que el control temprano de los espasmos puede tener un efecto beneficioso sostenido en el desarrollo neurológico.

Elterman et al., 2010 evalúan la eficacia y seguridad de dos dosis diferentes de vigabatrina (alta: 100–148 mg/kg/día vs. baja: 18–36 mg/kg/día) en el tratamiento de espasmos infantiles. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, simple ciego, con una fase inicial de 14–21 días seguida de una fase abierta de hasta 3 años. Se incluyeron 221 lactantes con diagnóstico reciente de espasmos infantiles. El criterio principal de eficacia fue el cese completo de espasmos durante 7 días consecutivos dentro de los primeros 14 días, confirmado por video-EEG. El 15,9% del grupo de alta dosis logró el cese de espasmos frente al 7,0% del grupo de baja dosis (p = 0,0375). En análisis post hoc, el 30,8% del grupo de alta dosis y el 13,2% del grupo de baja dosis lograron un cese confirmado por video-EEG en visitas posteriores (p = 0,0014). El tiempo medio hasta el cese fue de 6 semanas (alta dosis) vs. 13 semanas (baja dosis). La tasa de recaída fue menor en el grupo de alta dosis (11,8%) que en el de baja dosis (25%). Los efectos adversos fueron en su mayoría leves o moderados; los más comunes fueron somnolencia, irritabilidad e insomnio. Concluyeron que la VGB es eficaz en el tratamiento de EI, con una respuesta más rápida y sostenida en dosis altas. El tratamiento fue bien tolerado y mostró beneficios en todos los grupos etiológicos, especialmente en pacientes con esclerosis tuberosa.

Carmant et al., 2011 revisan la evidencia clínica sobre la eficacia y seguridad de la VGB como tratamiento de primera línea para los espasmos infantiles (EI), comparándola con tratamientos hormonales como ACTH, prednisolona e hidrocortisona, y proporcionan recomendaciones sobre la dosificación. Se revisaron siete ensayos clínicos aleatorizados. La VGB mostró tasas de cese de espasmos entre el 35% y el 100%, con respuestas más rápidas (3–14 días) y sostenidas, especialmente en pacientes con esclerosis tuberosa. En comparación con tratamientos hormonales, la vigabatrina fue igual o más eficaz en varios estudios, con menos recaídas y mejor tolerabilidad. La dosis efectiva se sitúa entre 100–150 mg/kg/día. Se recomienda evaluar la respuesta en las primeras 2 semanas y limitar el tratamiento a un máximo de 6 meses para reducir el riesgo de defectos visuales periféricos. Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, irritabilidad e insomnio, generalmente leves y transitorios. El riesgo de pérdida visual es una preocupación, aunque difícil de evaluar en lactantes. Concluyeron que La VGB es un tratamiento eficaz y bien tolerado para los espasmos infantiles, especialmente en casos asociados a esclerosis tuberosa. Su uso debe ser cuidadosamente monitorizado, con una duración limitada para minimizar riesgos visuales. Las limitaciones del estudio fueron que no es un metaanálisis ni una revisión sistemática, se incluyeron pacientes con esclerosis tuberosa (estudio de Chiron et al., todos tenían esclerosis tuberosa) y hubo heterogeneidad entre estudios

Pesaturo et al., 2011 revisan la farmacología, eficacia clínica, seguridad y recomendaciones actuales sobre el uso de vigabatrina en el tratamiento de espasmos infantiles (EI), incluyendo su papel frente a la terapia hormonal. Vigabatrina es un análogo estructural del GABA que inhibe irreversiblemente la GABA-transaminasa, aumentando los niveles de GABA en el cerebro. Tiene una vida media de 5–8 horas y se elimina principalmente por vía renal. Se revisan seis ensayos clínicos prospectivos, incluyendo estudios comparativos con ACTH, hidrocortisona y placebo. Los resultados muestran: Alta eficacia en EI asociados a esclerosis tuberosa con respuesta rápida (3–14 días). Resultados mixtos frente a corticoides en EI de otras etiologías. En el estudio UKISS, los corticoides fueron más eficaces a corto plazo, pero a los 14 meses no hubo diferencias significativas en el desarrollo ni en el control de espasmos. Los efectos adversos más comunes fueron somnolencia, irritabilidad e hipotonía. El principal

riesgo es la aparición de defectos visuales periféricos irreversibles, motivo por el cual su uso está restringido bajo un programa REMS en EE. UU. Conclusión: Vigabatrina es una opción terapéutica eficaz y bien caracterizada para los espasmos infantiles, especialmente en esclerosis tuberosa. En otros casos, se recomienda como segunda línea tras fallo o contraindicación de corticoides. Sin embargo, su uso debe ser cuidadosamente monitorizado debido al riesgo de toxicidad visual y la limitada calidad metodológica de los estudios disponibles.

Go et al., 2012 realizan una revisión sistemática de estudios publicados entre 2002 y 2011 y evalúan los tratamientos de primera línea ACTH, VGB y corticoides orales con criterios de calidad de evidencia según criterios de la Academia Americana de Neurología (AAN). Como conclusiones, la ACTH mostró tasas de respuesta superiores (hasta 87%) en estudios controlados, obtuvo mejores resultados en desarrollo neurológico si se iniciaba precozmente, y fue más eficaz que vigabatrina en pacientes sin esclerosis tuberosa (nivel de evidencia A). ACTH a dosis bajas posiblemente es tan efectiva como a dosis altas. Vigabatrina tuvo tasas de respuesta del 50–60%, especialmente en esclerosis tuberosa (nivel evidencia B). Prednisolona mostró respuestas variables (30–60%) según dosis y protocolo, la dosis alta (≥40 mg/día) podría ser más eficaz. Evidencia insuficiente para comparar ACTH con prednisolona a dosis alta

Thodeson y Sogawa 2014, evaluaron retrospectivamente el tratamiento de espasmos infantiles en un centro terciario. Analizaron 65 pacientes de los cuales el 52% (34 de 65) lograron remisión. El tratamiento más usado fue la VGB en un 62%, otros tratamientos en 31% y en un 8% se usó tratamiento hormonal. La dosis de la prednisolona oral variaba entre 2 y 5 mg/kg/día durante dos semanas, seguida de descensos en 4 a 6 semanas; ACTH a 100-150 U/m2/día dos semanas, seguida de descenso en 4-6 semanas; VGB: 100-150 mg/kg/día en función de la tolerancia. Pacientes con etiología desconocida tuvieron mejor respuesta (71%) que los de etiología conocida (46%). Respecto a la eficacia por tratamiento inicial: con VGB: 48% de eficacia como primera línea; Hormona (ACTH o prednisolona): 80% de eficacia como primera línea (no encontró diferencias significativas entre usar ACTH o prednisolona). Incluyeron pacientes con TSC.

Djuric et al. 2014 evalúan la eficacia de vigabatrina como tratamiento inicial en niños con espasmos infantiles no tratados previamente, y analizan su evolución a largo plazo. Es un estudio prospectivo, observacional, no controlado, de 180 niños con espasmos infantiles tratados exclusivamente con vigabatrina como primera línea (inicio a 50 mg/kg/día y se aumenta hasta 150 mg/kg/día en 4 -7 días). Tenían un seguimiento de hasta 18,9 años (media: 10,6 años). El 56,1% (101/180) lograron cese de espasmos en promedio de 5,3 días. El 83% de los respondedores lo hicieron en los primeros 7 días. Tuvieron mejor respuesta los niños con desarrollo psicomotor normal antes del inicio de los espasmos. La etiología idiopática tuvo la mejor tasa de respuesta. Entre los respondedores el 38,1% tuvieron disfunción neurológica severa, 42% desarrollaron epilepsia, 42,2% presentaron deterioro intelectual y el 19,8% de los respondedores presentaron recaídas. No refiere si en los no respondedores iniciaron otro tratamiento. La etiología y el desarrollo previo fueron los principales predictores de evolución desfavorable.

Chellamuthu et al., 2014 realizaron un ensayo clínico aleatorizado abierto que comparó dos dosis de prednisolona oral en el tratamiento de espasmos infantiles: Dosis alta: 4 mg/kg/día y Dosis estándar: 2

mg/kg/día. El cese clínico de espasmos en el día 14 fue mayor en el grupo de alta dosis, un 52% frente al 25%, y la resolución de la hipsarritmia (día 14 y 21) fue también mayor en el grupo de dosis alta. La etiología de los espasmos fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en los efectos adversos entre los dos grupos.

Wanigasinghe et al., 2015 realizan un ensayo clínico aleatorizado y ciego con 97 pacientes que compara la eficacia de la prednisolona oral a dosis de 40-60 mg/día (48 pacientes) con la corticotropina intramuscular a dosis de 40-60 UI/48h (0,5-0,75 mg /48h) en 49 pacientes para el control inmediato y continuo de los espasmos en lactantes con el síndrome de West recién diagnosticado. Los resultados indican que la prednisolona es significativamente más efectiva que la corticotropina para lograr la remisión electroclínica (día 14), un tiempo más rápido para el cese de los espasmos y un control sostenido de los mismos (días 28 y 42). El estudio concluye que la prednisolona debería ser considerada una terapia de primera línea debido a su superioridad terapéutica, mayor asequibilidad y disponibilidad universal, lo que la convierte en una opción crucial, especialmente en entornos con recursos limitados.

Knupp et al., 2016, en el estudio prospectivo multicéntrico realizado por el National Infantile Spasms Consortium (NISC), proporciona evidencia sólida sobre la eficacia de los tratamientos iniciales para los espasmos infantiles. Evalúa como tratamientos iniciales: ACTH (150 UI/kg/día), corticosteroides orales (prednisolona 10 mg 4 veces al día), vigabatrina (hasta 150 mg/kg/día) y otros no estándar. Evalúa 230 pacientes (incluidos pacientes con ET). La respuesta clínica y electroencefalográfica a las 2 semanas y a los 3 meses fue que el ACTH es significativamente más eficaz que la vigabatrina. No existen diferencias entre ACTH y los corticoides orales a las 2 semanas, pero si a los 3 meses. Los tratamientos no estándar tienen tasas de respuesta muy bajas. Por todo ello concluyen que la ACTH es significativamente más eficaz que vigabatrina ($p = 0,038$) y marginalmente más eficaz que corticosteroides orales ($p = 0,06$). Los mismos autores refieren que no existe suficiente evidencia para decir que las dosis altas de ACTH van mejor que dosis bajas y hay mucha literatura a favor de dosis bajas.

Song et al., 2017 revisan sistemáticamente la evidencia publicada entre 2005 y 2015 sobre la eficacia de tratamientos farmacológicos y dietéticos para los espasmos infantiles (síndrome de West), incluyendo terapias estándar y nuevas opciones. Se incluyeron 55 estudios: 1 metaanálisis, 9 ensayos clínicos aleatorizados (RCT), 21 estudios prospectivos y 24 estudios retrospectivos. Conclusiones: 1. ACTH: Eficacia: tasas de respuesta entre 61% y 100% dependiendo del protocolo. Alta tasa de cese de espasmos y resolución de hipsarritmia. Eficaz incluso en dosis bajas. Combinaciones (ej. ACTH + $MgSO_4$) mostraron mejores resultados que monoterapia. No se demostró superioridad clara frente a prednisolona o vigabatrina en todos los estudios. 2. Prednisolona: Altas dosis (40–60 mg/día): 63%–80% de respuesta. Similar eficacia a ACTH en algunos estudios. Limitaciones: Menos estudios que ACTH. 3. Vigabatrina: En general: 56,1% de respuesta. En pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) es el tratamiento de elección. Menor eficacia en espasmos no relacionados con TSC. 4. Analiza también terapias de segunda línea como TPM, LEV, ZNS, VPA, Benzodiazepinas, DC (dieta cetogénica): Topiramato es prometedor como alternativa, especialmente en casos refractarios. La DC puede considerarse en espasmos intratables. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para confirmar la eficacia de tratamientos emergentes como levetiracetam, zonisamida y terapias dietéticas.

Hussain et al., 2018 revisan de forma crítica y exhaustiva las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de los espasmos infantiles (infantile spasms, IS), incluyendo eficacia, seguridad, algoritmos de tratamiento y perspectivas futuras. Terapias de primera línea: 1. Hormonal (ACTH, prednisolona): Considerada la más eficaz en general a ACTH en dosis altas (150 U/m²/día) muestra mejores tasas de respuesta que prednisolona en dosis bajas. Prednisolona en dosis altas (40–60 mg/día) puede ser comparable a ACTH, pero faltan ensayos aleatorizados robustos. 2. Vigabatrina (VGB): Menor eficacia que la terapia hormonal, excepto en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC), donde es altamente eficaz. 3. Terapia combinada: el estudio ICISS mostró mayor eficacia que ACTH sola. Posible aumento de efectos adversos como trastornos del movimiento y encefalopatía. 4. En cuanto a la cirugía: Indicada en casos con lesiones corticales focales bien definidas. Alta tasa de éxito en resecciones completas. 5. Terapias de segunda línea (topiramato, zonisamida, valproato, felbamato, benzodiacepinas, cannabidiol, dieta cetogénica): Evidencia limitada y resultados variables. Concluyen: El tratamiento debe iniciarse rápidamente (<7 días) para mejorar el pronóstico cognitivo. La terapia hormonal sigue siendo la más efectiva en general. VGB es preferido en TSC. La combinación ACTH + VGB puede ser superior, pero requiere más estudios. Se necesitan nuevas terapias más seguras y eficaces, y modelos preclínicos más representativos.

Curatolo et al., 2018 actualizan las recomendaciones clínicas para el manejo de la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa (TSC), basándose en nuevos hallazgos científicos, estudios clínicos y experiencia de expertos desde las recomendaciones previas de 2012. En cuanto a los espasmos infantiles refiere que la Vigabatrina es el tratamiento de primera línea en espasmos infantiles y crisis focales en <1 año en esta etiología. Riesgo de defectos visuales (hasta 34% en estudios multicéntricos). ACTH/prednisolona: son de segunda línea en espasmos infantiles.

Ko et al., 2018 evalúan la eficacia y seguridad de un protocolo secuencial de tratamiento con vigabatrina seguido de prednisolona en dosis altas en pacientes con síndrome de West (WS), utilizando criterios clínicos y electroencefalográficos (BASED score). Estudio prospectivo observacional con 66 pacientes con WS (excluidos los casos con esclerosis tuberosa). Vigabatrina iniciada a 50 mg/kg/día, escalada hasta 150 mg/kg/día. Si no hay respuesta a los 14 días, se añade prednisolona (40 mg/día, luego 60 mg/día si es necesario):33,3% respondieron solo a vigabatrina, 39,4% respondieron a la combinación vigabatrina + prednisolona y 72,7% lograron resolución de espasmos y BASED ≤2 sin recaída a los 7 meses. Los pacientes respondedores mostraron mejor desarrollo cognitivo y motor al inicio y a los 6 meses. No se reportaron efectos adversos graves que requirieran suspensión del tratamiento. El protocolo secuencial vigabatrina → prednisolona es eficaz (72,7%) y seguro. Conclusiones: Permite identificar pacientes que responden a monoterapia y evita exposición innecesaria a corticoides. Se recomienda realizar estudios controlados aleatorizados para confirmar estos hallazgos y optimizar el momento de transición entre tratamientos. La limitación más importante fue que se trataba de un estudio observacional, no aleatorizado y sin grupo control.

Hahn et al. 2019 publican un estudio retrospectivo en que comparan tratamientos de primera línea para los espasmos infantiles. Analizan 371 pacientes: 271 tratados con vigabatrina, 6 con prednisolona oral, 47 con terapia combinada de prednisolona con vigabatrina y 47 con tratamientos no convencionales. Analizan el cese de espasmos a las 2 semanas con respuesta sostenida a las 4 semanas y las recaídas a los 6 meses. No mencionan control EEG. La terapia combinada tuvo una tasa de

respuesta significativamente mayor que la vigabatrina sola (55,3% vs. 39,1%, p = 0,037). La tasa de respondedores con la prednisolona oral fue significativamente mejor que con la vigabatrina. La prednisolona en dosis altas (≥40 mg/día) fue más eficaz que en dosis bajas (66,7% vs. 12,5%, p = 0,028). Comparando terapia combinada con prednisolona en cuanto al cese de espasmos no hubo diferencias significativas, pero la terapia combinada fue superior a la prednisolona sola en cuanto a la tasa de recaídas (25% con prednisolona frente al 11,5% con la terapia combinada)

Gowda et al., 2019 comparan la eficacia, seguridad y evolución clínica de ACTH frente a prednisolona oral en el tratamiento del síndrome de West en un entorno de país en desarrollo. Se trata de un estudio randomizado de 34 pacientes con espasmos infantiles a los que trata a 18 con ACTH (100 UI/m2/día) y a 16 con prednisolona (4 mg/kg/día). Duración del tratamiento: 2 semanas. Ambos tratamientos fueron seguidos por reducción progresiva. No se encontraron diferencias significativas entre ACTH y prednisolona en cuanto a eficacia (cese electroclínico de los espasmos en los días 13-14 y 28), recaídas, efectos adversos o evolución del desarrollo. Prednisolona podría ser una alternativa viable y más accesible en contextos con recursos limitados. El estudio tiene limitaciones: tamaño muestral pequeño, falta de cegamiento, y seguimiento limitado a 6 meses.

Luo et al., 2019 realizan un metaanálisis y encuentra que no hay diferencias significativas en la tasa de remisión de espasmos, el tiempo de remisión de espasmos, la tasa de infección complicada y la tasa de irritabilidad entre los grupos de tratamiento con prednisolona y ACTH (P > 0,05), pero la tasa de desaparición de la hipsarritmia en el electroencefalograma fue mayor en el grupo de tratamiento con ACTH que en el grupo de tratamiento con prednisolona (P < 0,05)

Chang et al., 2019 comparan la eficacia y seguridad de los corticosteroides orales (prednisolona/prednisona) frente a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en el tratamiento de espasmos infantiles (síndrome de West). Realizan una revisión sistemática y metaanálisis de estudios publicados hasta diciembre de 2018. Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) con 239 pacientes. Se evalúa cese de espasmos en día 14, tiempo hasta cese de espasmos, resolución de la hipsarritmia, recaídas, epilepsia posterior y efectos adversos, no encontrando en ninguno de los casos diferencias significativas. Las dosis variaron de un estudio a otro pero parece que las dosis altas de prednisolona (≥40 mg/día o 4 mg/kg/día) fueron las más eficaces

Mytinger et al., 2020 evalúan el cumplimiento con terapias estándar (ACTH, prednisolona, vigabatrina los 3 a dosis altas), tiempos de transición entre tratamientos, y tasas de remisión clínica y electroencefalográfica a corto plazo (2 semanas y 3 meses). Es un estudio retrospectivo de 114 pacientes con diagnóstico reciente de espasmos infantiles, entre 2 meses y 2 años de edad. Confirmó que ACTH y prednisolona tienen tasas de remisión similares, tanto inicial (2 semanas) como a los 3 meses y que el tratamiento hormonal es superior a la vigabatrina de forma significativa

Riikonen et al., 2020 revisan los resultados clínicos a corto y largo plazo en niños con espasmos infantiles, con énfasis en los tratamientos actuales (ACTH, prednisolona, vigabatrina), factores pronósticos, efectos adversos y estrategias para mejorar el pronóstico. Incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), 2 estudios prospectivos observacionales, 1 estudio de cohortes longitudinal, 4 revisiones sistemáticas previas (incluida Cochrane) y 1 estudio poblacional. Refiere que las dosis de ACTH varían mucho en función de los países: Japón, 0,0125 mg/kg/día, Finlandia, 0,5 mg cada 48h.

Inglaterra: 0,5 mg cada 48h y EEUU: 60 - 80 IU/día (0,6 - 0,8 mg/día). La VGB puede cambiar la semiología de los espasmos. Contraindicaciones de la ACTH: Infecciones activas, historia de infecciones por herpes o CMV, fallo cardiaco. Si exposición larga a corticoides evaluar la supresión del eje. Concluye: ACTH es el tratamiento más eficaz como monoterapia (61% ACTH versus 46% prednisolona versus 36% con VGB). Prednisolona requiere más estudios para confirmar su papel. Los pacientes tratados con dosis bajas de ACTH tuvieron mejor desarrollo cognitivo que los tratados con dosis altas. VGB es superior en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC), pero en el pronóstico cognitivo a largo plazo no hay diferencias significativas con el tratamiento hormonal.

Li et al., 2020 evalúan si prednisolona/prednisona oral es tan eficaz y segura como la hormona adrenocorticotropa (ACTH/tetracosactida) en el tratamiento de espasmos infantiles, mediante un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). Revisión sistemática de estudios incluyendo 6 RCTs con un total de 616 pacientes. Evalúan: Cese de espasmos (día 14 y día 42), resolución de hipsarritmia en EEG y efectos adversos Concluyen: Prednisolona/prednisona oral es tan eficaz como ACTH para el tratamiento de espasmos infantiles en los tres puntos de eficacia valorados. La dosis alta de prednisolona (4mg/kg/día) fue más eficaz que la baja (2mg/kg/día) (51,6% vs 25% de respuesta). Dosis utilizadas de ACTH: 20–150 U/día, según el estudio

Grinspan et al., 2021, realizan un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en EE. UU. por el National Infantile Spasms Consortium (NISC). Su objetivo fue comparar la eficacia electroclínica a los 60 días del tratamiento inicial en niños con espasmos infantiles (síndrome de West) usando: ACTH o Esteroides orales o VGB o tratamientos no estándar (topiramato, levetiracetam, etc.). ACTH y corticoides orales fueron más eficaces que VGB y que el tratamiento no estándar. Vigabatrina es menos eficaz, excepto en pacientes con esclerosis tuberosa, donde fue muy efectiva. No se encontraron diferencias significativas entre el uso de ACTH y esteroides orales (pero refiere existen sesgos entre dosis y fiabilidad entre los evaluadores en la evaluación de la hipsarritmia).

Dzau et al., 2022 realizan un estudio retrospectivo en Australia con 151 pacientes y demuestran respuestas más altas de cese de espasmos (día 42) con prednisolona 65% (dosis de 40–60 mg/día) que con VGB 12% (hasta 150 mg/kg/día) o terapias no estándar (23%). El no usar prednisolona como primer tratamiento en más de un tercio de los lactantes pone de relieve una preocupante brecha en el tratamiento.

Mytinger et al., 2022 evalúan si priorizar la terapia hormonal (ACTH o prednisolona en dosis altas) como tratamiento inicial para los espasmos infantiles (IS), mejora las tasas de remisión electroclínica a los 3 meses, en comparación con el uso de vigabatrina. Es un estudio observacional que usa dos cohortes: una cohorte retrospectiva (67 pacientes) en la que evalúa el tratamiento con ACTH, corticoides orales y vigabatrina. Como resultado se obtiene que la terapia hormonal como tratamiento inicial en los espasmos infantiles, mejora significativamente las tasas de remisión a los 3 meses (55% de respondedores). Tras este resultado, en la cohorte prospectiva (57 pacientes) trata a todos los pacientes con terapia hormonal (ACTH o prednisolona oral) y a los 3 meses la remisión electroclínica pasa de 55% al 75,4%. Encuentra que no hay diferencias significativas en la eficacia entre ACTH y prednisolona oral en dosis altas como tratamiento inicial para IS, al menos en términos de remisión a corto plazo (3 meses).

Guang et al., 2022 evalúan la eficacia y seguridad de la terapia hormonal (ACTH y corticosteroides) para espasmos infantiles (síndrome de West), y la comparan con otros tratamientos como vigabatrina (VGB), dieta cetogénica (KD), zonisamida y combinaciones. Revisión sistemática y metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). Total de 1279 pacientes incluidos. En cuanto a las comparaciones de ACTH vs corticosteroides (prednisolona/prednisona) concluye: Corticosteroides orales son igual de eficaces que ACTH (cese de espasmos + resolución de hipsarritmia), tanto en dosis baja (2 mg/kg/día) como alta (4 mg/kg/día o 40–60 mg/día). ACTH dosis alta tuvo más efectos adversos que dosis baja. Corticosteroides orales mostraron efectos similares a ACTH. Corticosteroides orales son una alternativa válida a ACTH. Se necesitan más RCTs multicéntricos para evaluar tratamientos alternativos como KD y zonisamida.

Jiang et al., 2022 evalúan la distribución etiológica del síndrome de espasmos epilépticos infantiles (IESS) y comparan la eficacia de prednisona oral en dosis usual (2 mg/kg/día) vs. dosis alta (4 mg/kg/día) en pacientes con espasmos infantiles (IESS), todos tratados inicialmente con corticosteroides intravenosos (dexametasona o metilprednisolona). Evalúa la respuesta clínica y electroencefalográfica en los días 13–14 y 14–42. Analiza si la etiología influye en la respuesta al tratamiento hormonal. El diseño del estudio es una cohorte ambispectiva de 441 pacientes con IESS. Tipo de etiología 49,4% con etiología conocida. No hubo diferencias significativas entre dosis usual (baja) y alta de prednisona en: cese de los espasmos y resolución de la hipsarritmia: Cese de espasmos en días 13–14 (55,6% vs. 51,9%, p = 0,700). Continuación de la libertad de espasmos en días 14–42 (29,6% vs. 38,9%, p = 0,311). Resolución de hipsarritmia en EEG (87,1% vs. 76,9%, p = 0,277). La etiología no se asoció significativamente con la respuesta clínica, aunque los pacientes con etiología desconocida mostraron mayor resolución de hipsarritmia (p = 0,009). No se hizo tratamiento secuencial en los no respondedores con VGB Los pacientes con TSC fueron excluidos del análisis comparativo de prednisona, lo que indica que su manejo terapéutico se considera específico y diferenciado del resto de etiologías. Respalda que el tratamiento de elección para los espasmos epilépticos infantiles en el contexto de esclerosis tuberosa (TSC) es la vigabatrina. Este enfoque está alineado con las recomendaciones internacionales, como las del American Academy of Neurology y la ILAE, que también sugieren vigabatrina como primera línea en TSC debido a su eficacia superior en este grupo.

Jain et al., 2022 realizan un metaanálisis sistemático explorando la eficacia comparativa de varias intervenciones para el tratamiento de los espasmos infantiles, evaluando la remisión electroclínica y clínica dentro de un mes de tratamiento. Los autores incluyeron 17 ensayos controlados aleatorios (RCTs), Los autores reiteran que las terapias hormonales son las más efectivas para el tratamiento de los espasmos infantiles. Aunque la ACTH en dosis altas (>30UI/kg/día) se clasificó como la mejor para la remisión electroclínica y la remisión clínica, la prednisolona en dosis altas (> 2mg/kg/día) mostró una efectividad similar. Esto sugiere que, a pesar de las clasificaciones, hay una considerable superposición en la efectividad de los tratamientos de primera línea mejor clasificados.La vigabatrina, aunque inferior a las terapias hormonales en general, podría ser superior en espasmos infantiles debidos a esclerosis tuberosa. La elección del régimen de tratamiento debe ser guiada por la experiencia local, el costo, la disponibilidad y los recursos para monitorear los efectos adversos. Finalmente, el estudio enfatiza la necesidad de "estudios multicéntricos, con poder adecuado, con diferentes combinaciones de

tratamientos y ajuste de covariables, particularmente la etiología" para identificar el tratamiento más eficaz con los menores efectos secundarios

Saleh et al. 2022 evalúan los perfiles clínicos, modalidades de tratamiento y resultados en pacientes con espasmos infantiles (IS) atendidos en una clínica neurológica pediátrica. Es un estudio retrospectivo con 32 pacientes. Etiología: IS sintomáticos: 53,1% IS idiopáticos: 46,9%. Como primera línea usan: Prednisolona (protocolo UKISS): al 46,8%, vigabatrina: al 15,6%, otros fármacos antiepilépticos (ASMs): al 37,5%. Resultados: Vigabatrina mostró la mayor tasa de respuesta completa (80%), seguida de prednisolona (60%) y otros ASMs (16,7%) (p = 0,007). La respuesta fue similar entre IS idiopáticos y sintomáticos (p = 0,946). Tratamiento de segunda línea: prednisolona y vigabatrina (añadida al tratamiento anterior) también mostraron eficacia adicional en pacientes no respondedores Mayor respuesta a los que se les añade prednisolona (25%) que a los que se les añade VGB (15%). Resultados: 78,1% evolucionaron a otras formas de epilepsia. 40% presentaron recaídas. Todos los pacientes con buen resultado final eran de etiología idiopática (p = 0,002). Concluye que la vigabatrina y la prednisolona son eficaces como tratamiento inicial. Limitaciones. muestra muy pequeña.

Alrifai et al., 2022 evalúan la eficacia del ACTH sintético intravenoso (Tetracosactida) en el tratamiento de espasmos infantiles, y comparan su respuesta con otros tratamientos como vigabatrina (VGB) y esteroides orales, en un centro terciario. Estudio retrospectivo de 156 pacientes. Evaluaron la respuesta global al tratamiento, la epilepsia a los 2 años y el pronóstico neurológico. Conclusiones: La vigabatrina mostró una eficacia subóptima como primera línea. El ACTH sintético intravenoso demostró ser prometedor y podría ser una alternativa viable al ACTH natural. Se recomienda considerar el ACTH sintético como tratamiento de primera línea, especialmente en casos de etiología idiopática o criptogénica. Limitaciones: Solo 14 casos se trataron con esteroides orales

Yuskaitis et al., 2022 evalúan el tiempo necesario para lograr la remisión clínica de los espasmos infantiles tras iniciar tratamiento estándar (ACTH, esteroides orales o vigabatrina), y determinar si una evaluación temprana (día 7) puede predecir la remisión sostenida y guiar decisiones terapéuticas más eficaces. Realizan un estudio prospectivo multicéntrico del National Infantile Spasms Consortium (NISC). Incluyeron 395 niños. Se definió la respuesta sostenida como el cumplimiento de los tres criterios siguientes: Cese clínico de espasmos antes del día 14, ausencia de hipsarritmia en EEG entre las semanas 2–4 y con remisión mantenida hasta el día 30 sin nuevos medicamentos. Las dosis empleadas variaron en función del clínico responsable. ACTH fue significativamente superior a vigabatrina (p = 0,03), pero no significativamente mejor que esteroides orales (p = 0,27).

Xu et al., 2023 evalúan la eficacia de vigabatrina (VGB) en el tratamiento del síndrome epiléptico infantil con espasmos (IESS), comparándola con: Terapia hormonal (ACTH o esteroides); VGB en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) vs otras etiologías; VGB combinada con terapia hormonal vs monoterapia hormonal. Realizan una revisión sistemática y metaanálisis según PRISMA y Cochrane. Se incluyeron: 5 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), 15 estudios observacionales (OSs). Total: 2225 pacientes (56,7% varones). Concluyen que para IESS no asociado a TSC, la terapia hormonal es superior a VGB. Para IESS asociado a TSC, VGB es la primera elección. Combinar VGB con terapia hormonal no mejora significativamente los resultados respecto a la monoterapia hormonal, pero para este último análisis existió una alta heterogeneidad entre los estudios

Osborne et al., 2023 comparan la eficacia de prednisolona oral versus tetracosactida depot intramuscular (ACTH sintético) como monoterapia hormonal en el tratamiento del síndrome de espasmos epilépticos infantiles, utilizando datos de los ensayos UKISS e ICISS. Estudios prospectivos: ensayos clínicos aleatorizados (UKISS e ICISS). Utiliza dosis de Prednisolona: 40 mg/día por 2 semanas, con ajuste si no hay respuesta, ACTH (Tetracosactida depot) 0,5 mg IM en días alternos por 2 semanas, con ajuste si no hay respuesta. Ambos seguidos de reducción progresiva con prednisolona. No encuentra diferencias significativas en el cese electroclínico en las franjas de los días 13-14 y 14-42 ajustando por etiología y el tiempo que se tarda en iniciar el tratamiento desde el inicio de la clínica. Tampoco encuentra diferencias en el neurodesarrollo (test Vineland) a los 14 (UKISS)-18 meses (ICISS) ni en el desarrollo de epilepsia posterior

Matsuura et al., 2023 evalúan los resultados a corto y largo plazo de la monoterapia con ACTH en pacientes con síndrome de espasmos epilépticos infantiles (IESS) asociado a leucomalacia periventricular (PVL). Estudio retrospectivo de 12 pacientes con IESS y PVL tratados en un único centro. Evaluaciones: EEG, evolución de crisis epilépticas, desarrollo motor e intelectual. La monoterapia con ACTH puede ser efectiva a corto plazo (a los 3 meses 58,3% lograron remisión completa) en pacientes con IESS y PVL, pero la mayoría presenta recaídas o desarrollo de otras crisis a largo plazo (solo 16,7% mantuvieron remisión completa). La persistencia de actividad epiléptica en EEG post-tratamiento y el grado de PVL son factores pronósticos negativos.

Devi et al., 2024 comparan la eficacia y seguridad de diferentes terapias hormonales (ACTH, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona) en niños con síndrome epiléptico infantil con espasmos (IESS) en el sur de Asia. Evalúa 9 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). 566 niños con IESS. Evalúa la eficacia en el cese de espasmos a las 2 semanas, respuesta sostenida a las 6 semanas, respuesta electroclínica (cese espasmos + resolución de la hipsarritmia) tiempo hasta cese de espasmos, recaídas, eventos adversos: ACTH a dosis altas, dexametasona y prednisolona a dosis altas son las opciones más eficaces para lograr el cese de espasmos. La eficacia es dependiente de la dosis. Metilprednisolona logra cese más rápido, pero con más irritabilidad. ACTH a dosis altas y metilprednisolona se asocian con más hipertensión.

Mao et al., 2024 examinan en este artículo de investigación retrospectivo, los factores que influyen en la eficacia y la recaída del tratamiento con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para el síndrome de espasmos epilépticos infantiles (SEEI). Los autores evaluaron a 88 pacientes pediátricos para determinar los predictores de respuesta al tratamiento y recaída, prestando especial atención a la puntuación BASED (Burden of Amplitudes and Epileptiform Discharges). Los hallazgos principales sugieren que las puntuaciones BASED pueden predecir la respuesta al tratamiento, mientras que las anormalidades específicas en la resonancia magnética craneal se asocian con un mayor riesgo de recaída en niños. El estudio concluye destacando la necesidad de ajustes tempranos en el plan de medicación si la respuesta inicial al tratamiento con ACTH no cumple con ciertos umbrales de reducción en la puntuación BASED.

Gao et al., 2025 evalúan la eficacia, la seguridad y el coste de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) frente a prednisolona en el tratamiento del síndrome epiléptico infantil con espasmos (IESS). Realiza una revisión sistemática y metaanálisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). Evaluación

económica desde la perspectiva del sistema sanitario chino. Indicadores: Cese de espasmos al día 14, respuesta electroclínica, recaídas, eventos adversos, coste total en 14 días. No existen diferencias significativas en el cese de espasmos ni en el cese de la hipsarritmia corto plazo, pero sí que la ACTH es superior a la prednisolona oral en el cese electroclínico en el día 14 (80,69% versus 56,31% respectivamente). En cuanto a la tasa de recaídas la diferencia está en el límite significativo entre los dos fármacos, pero el número de meses sin recaer es mayor con la ACTH: ACTH es superior a prednisolona en respuesta electroclínica y control de recaídas. No hay diferencias significativas en eficacia clínica aislada ni en eventos adversos. Bias: distintas dosis utilizadas

Conclusiones del tratamiento hormonal y de la vigabatrina

Basado en la evidencia, la terapia hormonal (ACTH depot y prednisolona o prednisona) se considera la monoterapia de primera línea para los casos de espasmos infantiles no asociados a esclerosis tuberosa (Baram et al., 1996, Lux et al. 2005, Pellock et al., 2010, Darke et al. 2010, Pesaturo et al. 2011, Go et al., 2012, Thodeson et al., 2014, Knupp et al., 2016, Song et al., 2017, Hussain et al., 2018, Luo et al., 2019, Chang et al., 2019, Hahn 2019, Mytinger 2020, Riikonen 2020, Li 2020, Grinspan 2021, Dzau 2022, Mytinger 2022, Guang 2022, Jain 2022, Alrifai 2022, Yuskaitis 2022, Dzau 2022, Xu 2023, Gao et al., 2025) pues es superior al tratamiento con vigabatrina. Existe mucha disparidad en la bibliografía analizada entre las dosis de ACTH, pero parece que lo ideal es usar dosis bajas por haberse demostrado la misma eficacia que las dosis altas y así, disminuir los efectos secundarios (Hamano et al., 2006, Oguni et al., 2006, Shu et al., 2009, Go et al., 2012, Knupp et al., 2016, Song et al., 2017, Riikonen et al., 2020). Varios ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones concluyen que los corticoides orales (prednisolona o prednisona) a dosis altas no muestran diferencias significativas con la ACTH en el tratamiento de los espasmos infantiles (Song et al., 2017, Mytinger et al., 2020, Mytinger et al., 2022, Knupp et al., 2016, Gowda et al., 2019, Thodeson et al. 2014, Lux et al. 2005, Grinspan et al. 2021, Jain et al., 2022, Gao et al., 2025, Osborne et al., 2023, Yuskaitis et al., 2022, Devi et al., 2024, Luo et al., 2019, Chang et al., 2019, Li et al., 2020, Guang et al., 2022). Sin embargo, para los pacientes con espasmos infantiles asociados al complejo de esclerosis tuberosa (CET), la vigabatrina es la primera opción recomendada y es altamente efectiva (Pellock et al., 2010, Carmant et al., 2011, Pesaturo et al., 2011, Go et al., 2012, Song et al., 2017, Hussain et al., 2018, Curatolo et al., 2018, Riikonen et al., 2020, Grinspan et al., 2021, Jain et al., 2022, Guang et al., 2022, Jiang et al., 2022, Dzau et al., 2022, Xu et al., 2023), siendo superior al tratamiento hormonal, el cual se aconseja solo de segunda línea en esta etiología.

2. Evidencia científica de la terapia combinada (tratamiento hormonal + Vigabatrina)

2.1. Eficacia a corto plazo (Cese de espasmos y respuesta electroclínica):

La terapia combinada (terapia hormonal más vigabatrina) generalmente es superior a las monoterapias hormonales para el control inicial de los espasmos y la hipsarritmia (Hussain et al., 2018, O'Callaghan et al., 2016 y 2018, Riikonen et al., 2020, Osborne 2019, Guang et al., 2022, Lee et al., 2026) y en menor tasa de recaídas (Hahn et al., 2019). El International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) mostró que la combinación de vigabatrina con terapia hormonal (prednisolona o tetracosactida depot) fue más efectiva que la terapia hormonal sola para detener los espasmos entre los días 14 y 42 del tratamiento, y para lograr una respuesta electroclínica. Esta combinación también condujo a un tiempo más corto

para alcanzar la ausencia de espasmos (Hussain et al., 2018, Guang et al., 2022). Un metaanálisis de 2022 también concluyó que el uso combinado de terapia hormonal y VGB fue más beneficioso que el uso de ACTH sola para la respuesta electroclínica (Guang et al., 2022). Un estudio con datos de la vida real (Dozières-Puyravel et al. 2024) comparó un tratamiento secuencial (VGB seguido de esteroides si no hay respuesta) con un tratamiento combinado inmediato. Encontró que la combinación inmediata de VGB y esteroides resultó en un mejor control de los espasmos en el día 14 (64%) y al mes (76%) en comparación con el tratamiento secuencial (27,5% en el día 14 y 55% al mes). La misma comparación la realiza Boonkrongsak et al., 2025 y encuentra resultados semejantes a Dozières-Puyravel et al. 2024. Pero Ko et al., 2018 defienden la terapia secuencial iniciando el tratamiento con VGB permite identificar pacientes que responden a monoterapia y evita exposición innecesaria a corticoides, aunque refieren que se precisan más estudios. Otro estudio retrospectivo encontró que la terapia combinada de vigabatrina con prednisolona mostró una respuesta significativamente mejor que la monoterapia con vigabatrina (55,3% vs 39,1%) (Hahn et al., 2019). Sin embargo, un metaanálisis de Xu et al. 2023, basado en dos ensayos controlados aleatorios, no encontró diferencias significativas en la eficacia de la VGB combinada con terapia hormonal en comparación con la monoterapia hormonal, aunque se destacó una alta heterogeneidad entre los estudios.

2.2. Resultados a largo plazo (neurodesarrollo y control de la epilepsia):

A pesar de la superioridad a corto plazo de la terapia combinada, esta ventaja no se traduce consistentemente en mejoras significativas a largo plazo comparado con el tratamiento hormonal, en los resultados del neurodesarrollo o en el control de la epilepsia (O'Callaghan et al. 2018, Riikonen, 2020, Carmant et al. 2011). El seguimiento a 18 meses del estudio ICISS (O'Callaghan et al. 2018) no mostró diferencias significativas en las puntuaciones de la escala VABS (medida de neurodesarrollo) ni en la presencia de epilepsia o espasmos continuos entre el grupo de terapia combinada y el de solo terapia hormonal (O'Callaghan et al. 2018). Esta aparente paradoja se explica en parte porque los bebés que no respondieron tempranamente a la monoterapia hormonal fueron tratados rápidamente con VGB adicional, diluyendo la diferencia entre los grupos de tratamiento a largo plazo (O'Callaghan et al. 2016, O'Callaghan et al. 2018, Osborne et al. 2019, Hahn et al. 2019, Riikonen, 2020, Guang et al., 2022, Kuchenbuch et al. 2024). La importancia del *lead-time* es un factor pronóstico clave independiente que afecta directamente a los resultados del neurodesarrollo a largo plazo, independientemente del régimen específico inicial (O'Callaghan et al. 2018, Dozières-Puyravel et al. 2024, Yuskaitis et al., 2022, Go et al., 2012, Pellock et al. 2010) Cuanto antes se controlen los espasmos, mejor será el resultado (Yuskaitis et al., 2022) y por ello es preferible iniciar el tratamiento con la biterapia (tratamiento hormonal + vigabatrina).

2.3. Perfil de efectos secundarios y seguridad:

Aunque ambas terapias hormonales y la vigabatrina conllevan riesgos de efectos adversos sustanciales (Hussain et al., 2018, Kuchenbuch et al. 2024, Riikonen, 2020, Gao et al., 2025), la terapia combinada puede asociarse con efectos secundarios adicionales o más pronunciados debido a la suma de los perfiles de los medicamentos. El estudio ICISS (O'Callaghan et al. 2018) informó que, si bien la carga general de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, los trastornos del movimiento y la somnolencia fueron significativamente más altos en el grupo de terapia combinada (O'Callaghan et al.

2018, Hussain et al., 2018). Esto podría reflejar una toxicidad asociada a la VGB exacerbada por la combinación con el tratamiento hormonal (Hussain et al., 2018, Yuskaitis et al., 2022). La pérdida del campo visual es un efecto adverso conocido de la vigabatrina, y el riesgo aumenta con la duración de la exposición (Carmant et al. 2011, Dozières-Puyravel et al. 2024, Kuchenbuch et al. 2024, Guang et al., 2022). Sin embargo, otros metaanálisis no encontraron diferencias significativas en los eventos adversos entre la terapia combinada y la ACTH sola (Guang et al., 2022). Algunos protocolos de tratamiento como el secuencial descrito por Kuchenbuch et al., 2024 buscan minimizar los efectos adversos al iniciar con VGB y solo añadir esteroides si es necesario, evitando la exposición a esteroides cuando la VGB por sí sola es suficiente. De esta forma, los pacientes que responden solo a la vigabatrina evitan la toxicidad asociada a los esteroides. (Kuchenbuch et al. 2024, Dozières-Puyravel et al. 2024, Yuskaitis et al., 2022, Ko et al., 2018), pero siendo que el tratamiento hormonal es el de primera elección en monoterapia por su rapidez y eficacia en el cese de los espasmos, se puede perder un tiempo crucial que puede tener graves consecuencias a largo plazo (Dzau et al. 2022)

2.4. Consideraciones específicas para la etiología estructural (no Esclerosis Tuberosa)

A nivel farmacológico, comparando el tratamiento hormonal con la vigabatrina, el tratamiento hormonal es superior en eficacia a la vigabatrina, siendo la terapia combinada (tratamiento hormonal más vigabatrina) de elección por conseguir un cese más rápido de los espasmos. De todas formas, los autores concluyen que la presencia de una causa estructural probada disminuye la probabilidad de éxito de cualquier tratamiento médico. En estos casos debería valorarse siempre la posibilidad de la cirugía de la epilepsia (Pellock et al., 2010, Knupp et al., 2016, O'Callaghan et al., 2016, Hussain et al., 2018, Curatolo et al., 2018, O'Callaghan et al., 2018, Chang et al., 2019, Grinspan et al., 2021, Mytinger et al., 2022, Hussain et al., 2018, Riikonen et al., 2020, Jain et al., 2022, Jiang et al., 2022, Guang et al., 2022, Kuchenbuch et al., 2024, Xu et al., 2023, Mao et al., 2024, Gao et al., 2025)

A continuación se exponen los artículos más relevantes que apoyan la terapia combinada (tratamiento hormonal más vigabatrina):

O'Callaghan et al., 2016 estudia si la combinación de terapia hormonal con vigabatrina es más eficaz que la terapia hormonal sola en el tratamiento de espasmos infantiles. Realiza un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto con 377 lactantes con diagnóstico de espasmos infantiles. Compara terapia hormonal sola (prednisolona 40 mg/día o tetracosactida 0,5 mg/48h) vs. terapia hormonal combinada con vigabatrina (100mg/kg/día) y evalúa: Cese de espasmos entre los días 14 y 42, respuesta electroclínica, tiempo hasta la respuesta, y efectos adversos. Resultados: Cese de espasmos: 72% en el grupo combinado vs. 57% en el grupo hormonal solo (p = 0,002). Respuesta electroclínica: 66% en el grupo combinado vs. 55% en el grupo hormonal solo (p = 0,023). Tiempo hasta la respuesta: Mediana de 2 días en el grupo combinado vs. 4 días en el grupo hormonal solo. Efectos adversos graves: Similares entre grupos; infecciones fueron las más comunes. Concluye: La terapia hormonal combinada con vigabatrina es significativamente más eficaz que la terapia hormonal sola (en realidad era una terapia secuencial pues a los que no respondieron al tratamiento hormonal se les añadió más tarde VGB) para lograr el cese de espasmos infantiles, especialmente en pacientes con bajo riesgo de deterioro del desarrollo. Se recomienda iniciar tratamiento lo antes posible para mejorar el pronóstico.

O'Callaghan et al., 2018 en el estudio ICISS (International Collaborative Infantile Spasms Study, ensayo clínico aleatorizado multicéntrico), evaluó si la combinación de vigabatrina (100-150mg/kg/día) con tratamiento hormonal (prednisolona 40-60 mg/día o tetracosactida 0,5 mg/48h) era superior al tratamiento hormonal solo (en realidad era una terapia secuencial pues a los que no respondieron al tratamiento hormonal se les añadió más tarde VGB). Se evaluaron 377 (186 con pauta combinada). La respuesta más temprana de cese espasmos en la franja día 14 y 42 (Video-EEG a decisión del clínico, la mayoría lo tenían según Osborne et al., 2023), se consiguió con terapia combinada (72% con tratamiento combinado versus a 57% con solo tratamiento hormonal). Los pacientes se siguieron 18 meses y no se encontraron diferencias significativas en cuanto recaídas y tampoco en cuanto a neurodesarrollo (evaluados con la escala Vineland)

Ko et al., 2018 evalúan la eficacia y seguridad de un protocolo secuencial de tratamiento con vigabatrina seguido de prednisolona en dosis altas en pacientes con síndrome de West (WS), utilizando criterios clínicos y electroencefalográficos (BASED score). Estudio prospectivo observacional con 66 pacientes con WS (excluidos los casos con esclerosis tuberosa). Vigabatrina iniciada a 50 mg/kg/día, escalada hasta 150 mg/kg/día. Si no hay respuesta a los 14 días, se añade prednisolona (40 mg/día, luego 60 mg/día si es necesario): 33,3% respondieron solo a vigabatrina, 39,4% respondieron a la combinación vigabatrina + prednisolona y 72,7% lograron resolución de espasmos y BASED ≤2 sin recaída a los 7 meses. Los pacientes respondedores mostraron mejor desarrollo cognitivo y motor al inicio y a los 6 meses. No se reportaron efectos adversos graves que requirieran suspensión del tratamiento. El protocolo secuencial vigabatrina → prednisolona es eficaz (72,7%) y seguro. Conclusiones: Permite identificar pacientes que responden a monoterapia y evita exposición innecesaria a corticoides. Se recomienda realizar estudios controlados aleatorizados para confirmar estos hallazgos y optimizar el momento de transición entre tratamientos. La limitación más importante fue que se trataba de un estudio observacional, no aleatorizado y sin grupo control

Hussain et al., 2018 destaca que la terapia combinada es más efectiva para lograr una respuesta temprana y que el retraso en el tratamiento es perjudicial. Refiere que es superior a la monoterapia hormonal en el cese de los espasmos, respuesta electroclínica de la hipsarritmia pues el tiempo mediano para alcanzar la respuesta fue menor en el grupo de terapia combinada en comparación con la terapia hormonal sola. Enfatiza que estos hallazgos deben ser replicados en más estudios para alcanzar un consenso global

Osborne et al., 2019 en el estudio ICISS (International Collaborative Infantile Spasms Study), ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y multicéntrico, investiga las etiologías subyacentes de los espasmos infantiles (síndrome de West) en una cohorte contemporánea y analiza la respuesta al tratamiento según la etiología. Evalúa 377 lactantes con espasmos infantiles que trata con terapia combinada o solo con tratamiento hormonal. Evalúa la ausencia de espasmos entre los días 14 y 42 desde el inicio del tratamiento (Video-EEG a decisión del clínico). En general se obtiene una mejor efectividad, 63% frente al 54%, con la terapia combinada. Mejor respuesta en niños con etiología por accidente cerebrovascular/infarto: 82%. Niños con síndrome de Down: respuesta del 54%, sin diferencia significativa entre tratamientos. Niños sin etiología identificada tuvieron mejor pronóstico: Cese de espasmos: 73% vs. 58% (etiología conocida) y desarrollo a los 18 meses (Vineland): puntuación media 82,5 vs. 66,8

Hahn et al. 2019 publican un estudio retrospectivo en que comparan tratamientos de primera línea en los espasmos infantiles. Analizan 371 pacientes: 271 tratados con vigabatrina, 6 con prednisolona oral, 47 con terapia combinada de prednisolona con vigabatrina y 47 con tratamientos no convencionales. Analizan el cese de espasmos a las 2 semanas con respuesta sostenida a las 4 semanas y las recaídas a los 6 meses. No mencionan control EEG. La terapia combinada tuvo una tasa de respuesta significativamente mayor que la vigabatrina sola (55,3% vs. 39,1%, p = 0,037). La tasa de respondedores con la prednisolona oral fue significativamente mejor que con la vigabatrina. La prednisolona en dosis altas (≥40 mg/día) fue más eficaz que en dosis bajas (66,7% vs. 12,5%, p = 0,028). Comparando terapia combinada con prednisolona en cuanto al cese de espasmos no hubo diferencias significativas, pero la terapia combinada fue superior a la prednisolona sola en cuanto a la tasa de recaídas (25% con prednisolona frente al 11,5% con la terapia combinada)

Riikonen et al., 2020 revisan los resultados clínicos a corto y largo plazo en niños con espasmos infantiles, con énfasis en los tratamientos actuales (ACTH, prednisolona, vigabatrina), factores pronósticos, efectos adversos y estrategias para mejorar el pronóstico. Incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), 2 estudios prospectivos observacionales, 1 estudio de cohortes longitudinales, 4 revisiones sistemáticas previas (incluida Cochrane) y 1 estudio poblacional. Concluye: Combinación ACTH + VGB mejora la tasa de resolución de espasmos (Incluye los estudios de O'Callaghan). VGB es superior en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC), pero en el pronóstico cognitivo a largo plazo no hay diferencias significativas con el tratamiento hormonal

Mytinger et al., 2020 evalúa el cumplimiento con terapias estándar (ACTH, prednisolona, vigabatrina a dosis altas), tiempos de transición entre tratamientos, y tasas de remisión clínica y electroencefalográfica a corto plazo (2 semanas y 3 meses). Es un estudio retrospectivo de 114 pacientes con diagnóstico reciente de espasmos infantiles, entre 2 meses y 2 años de edad. La tasa de remisión fue significativamente mayor cuando vigabatrina se usó como segunda línea (45%) que cuando se usó como primera línea (19%) (p = 0,02). Esto sugiere que la vigabatrina puede ser más eficaz en pacientes previamente tratados con hormona.

Guang et al., 2022, evalúan la eficacia y seguridad de la terapia hormonal (ACTH y corticosteroides) para espasmos infantiles (síndrome de West), y los comparan con otros tratamientos como vigabatrina (VGB), dieta cetogénica (KD), zonisamida, y combinaciones. Revisión sistemática y metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados (RCTs). Total de 1279 pacientes. Compara: 1. ACTH vs corticosteroides (prednisolona/prednisona): Corticosteroides orales son igual de eficaces que ACTH (cese de espasmos + resolución de hipsarritmia), tanto en dosis baja (2 mg/kg/día) como alta (4 mg/kg/día o 40–60 mg/día), pero es mejor dar altas dosis. 2. Monoterapia hormonal vs combinaciones: Combinación ACTH + VGB mejor que ACTH sola. Concluye que la terapia combinada: tratamiento hormonal más vigabatrina es más eficaz que la terapia hormonal sola

Dzau et al., 2022 realizan estudio retrospectivo en Australia con 151 pacientes después de demostrar que el uso de prednisolona como terapia inicial es mejor que la vigabatrina, compara dos tratamientos secuenciales: Usar primero prednisolona oral 40 mg, si no responde sigue con prednisolona oral 60 mg o bien si no responde a prednisolona oral 40 mg le administra vigabatrina. Se demostró que el uso de vigabatrina como segunda o tercera línea aumenta la tasa de respuesta. Futuras recomendaciones

pueden avalar terapia combinada. En las conclusiones refiere que el no usar prednisolona como primer tratamiento en más de un tercio de los lactantes pone de relieve un preocupante retraso en el tratamiento.

Xu et al., 2023 realiza una revisión sistemática y metaanálisis y en lo que respecta a la terapia combinada frente a la monoterapia hormonal, no encuentra una diferencia estadísticamente significativa en la eficiencia entre ambos grupos. Refiere de todas formas que existe una alta heterogeneidad entre las investigaciones analizadas. Debido a estos resultados, sugieren que la combinación de VGB y tratamiento hormonal puede no ser siempre más efectiva que la monoterapia hormonal. Por lo tanto, subrayan la necesidad de más estudios clínicos para validar si realmente existe una diferencia real en la eficacia

Dozières-Puyravel et al., 2024 compara la eficacia de dos estrategias de tratamiento en condiciones reales: Tratamiento secuencial (ST): vigabatrina 100-150 mg/kg/día seguida a los 15 días de esteroides si no hay respuesta, con tratamiento combinado (CT): vigabatrina + esteroides desde el inicio (según la pauta inglesa de O'Callaghan). Para el tratamiento secuencial utiliza una cohorte retrospectiva de 40 pacientes y para el combinado una cohorte prospectiva de 58 pacientes. Valorando los resultados de cese de espasmos en los días 14 y 30 la pauta combinada es más efectiva de forma significativa. Solo después de recibir ambos tratamientos, sin considerar el tiempo, no existen diferencias significativas entre las dos pautas

Kuchenbuch et al., 2024 del grupo francés, realiza un estudio retrospectivo, monocéntrico en una cohorte de 198 pacientes con IESS tratados con VGB a 100 mg/kg/día como monoterapia inicial; si no hay respuesta en 7-10 días se aumenta la dosis de VGB a 150 mg/kg/día, si no hay respuesta a los 20-25 días se añade esteroides (hidrocortisona a 15 mg/k/día), y si no mejora a los 35-40 días añade ACTH 0,5mg/k/día 15 días seguido de hidrocortisona. La VGB se mantiene durante 2 años. Respondió al tratamiento el 57,1% (el 32,3% [64/198] solo con VGB y el 24,7% [49/198] con VGB + esteroides). 30% recaen a los 7,7 meses de media. La edad al inicio de los espasmos (tardía) es lo único que impacta en aumentar las recaídas (no la etiología, no el retraso del desarrollo al inicio del tratamiento). Efectos adversos: 20% VABAM asintomáticos y solo 1 tiene afectación del campo visual. No pone en duda la superioridad de la terapia combinada en el tratamiento de los espasmos pero defiende hacerlo de forma secuenciada (tienen menos efectos adversos). Defiende dejar VGB 2 años pues refiere que previene recaídas

Boonkrongsak et al., 2025 realiza un ensayo clínico prospectivo, randomizado, unicéntrico en 41 lactantes de 2–14 meses con IESS de novo (no TSC), Compara terapia combinada inicial: vigabatrina + prednisolona a dosis altas 17 pacientes) con monoterapia con vigabatrina (con posibilidad de añadir prednisolona posteriormente) en 24 lactantes. Concluye que la terapia combinada es más eficaz en el cese electroclínico en el día 14 y requiere menos días para conseguirlo (2 frente a 3,5 días); en el día 42 no hay diferencias, aunque la respuesta con la terapia secuencial es más tardía, lo que resulta menos deseable. Conclusiones: Terapia combinada (vigabatrina + prednisolona) es más eficaz que una estrategia secuencial, especialmente para lograr control temprano clínico y electroencefalográfico, que es el factor más relevante para el pronóstico a largo plazo. La terapia secuencial es una alternativa práctica cuando se comienza con monoterapia, pero ofrece menor eficacia temprana y prolonga la

exposición a la encefalopatía epiléptica activa. En cuanto a los efectos secundarios, las infecciones fueron más frecuentes en el grupo de la pauta combinada

Barbour et al., 2025 realiza un estudio observacional prospectivo multicéntrico, basado en el National Infantile Spasms Cohort (NISC), realizado en 21 centros de epilepsia pediátrica de EEUU. 153 lactantes de 2-24 meses sin esclerosis tuberosa. Evalúa remisión clínica de los espasmos a los 3 meses tras inicio de tratamiento hormonal o vigabatrina (tratamiento estándar) y seguir si no responde con tratamiento hormonal, vigabatrina o tratamiento no estándar. La remisión electro-clínica tras un fracaso del tratamiento estándar inicial se consigue cuando como segundo tratamiento se usa otro tratamiento estándar pero de mecanismo de acción diferente al primero (vigabatrina si se ha usado previamente tratamiento hormonal o viceversa). Destaca la importancia de usar estrategias secuenciales. Los tratamientos no estándar muestran una efectividad claramente inferior y no deberían priorizarse como segunda opción. Limitaciones: heterogeneidad en las dosis, no aleatorización, y no comparación con el tratamiento combinado

Layton A et al., 2026 Compara la eficacia de vigabatrina frente a ACTH como tratamiento de segunda línea en pacientes con IESS tras el fracaso de prednisolona a dosis altas. Estudio retrospectivo de 38 pacientes. Evalúa el control electroclínico de los espasmos: No hubo diferencias entre grupos en el control electroclínico, tampoco en la progresión a epilepsia farmacorresistente ni en los resultados del neurodesarrollo a largo plazo (50 meses). Los hallazgos concuerdan con estudios previos que sugieren beneficio potencial de cambiar el mecanismo de acción tras el fracaso del tratamiento inicial, aunque sin evidencia clara de superioridad entre vigabatrina y ACTH en este escenario aunque son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados de mayor tamaño para confirmar estas observaciones. Limitaciones: Uso concomitante de otros fármacos anticrisis, potencialmente confusores

Lee et al., 2026 Este estudio observacional analiza la eficacia de una terapia combinada de prednisolona en dosis altas y vigabatrina para tratar el síndrome de West. Mediante el uso de sLORETA, una técnica avanzada de análisis electroencefalográfico, los investigadores midieron cambios cuantitativos en la actividad cerebral de 17 pacientes menores de 2 años al inicio de los espasmos. Los resultados revelaron una disminución significativa de la hiperexcitabilidad cortical, especialmente en las ondas delta de la región frontal izquierda, tras cuatro semanas de tratamiento. La investigación concluye que esta combinación médica logra una alta tasa de resolución de la hipsarritmia y de los espasmos clínicos. Además, valida el uso de herramientas de localización de fuentes cerebrales para monitorear objetivamente la respuesta terapéutica en este tipo de encefalopatías epilépticas.

CONCLUSIÓN final del tratamiento de primera línea

En resumen, la terapia combinada (tratamiento hormonal más vigabatrina) demuestra una eficacia superior y más rápida en el control a corto plazo de los espasmos infantiles y en la resolución de la hipsarritmia en comparación con la monoterapia hormonal (O'Callaghan et al., 2016, O'Callaghan et al., 2018, Hussain et al., 2018, Osborne et al. 2019, Riikonen et al., 2020, Guang et al., 2022, Lee et al., 2026) y logra un cese más rápido de los espasmos que la terapia secuencial iniciada con VGB (Hahn et al., 2019, Dozières-Puyravel et al., 2024, Kuchenbuch et al. 2024, Boonkrongsak et al., 2025). No hay comparaciones entre la terapia combinada y la secuencial iniciada con tratamiento hormonal, pero al

iniciar ambos fármacos desde el primer día se deja al paciente menos tiempo expuesto a la encefalopatía y se maximiza la oportunidad de éxito sin esperar a que la monoterapia falle, lo cual es crítico dado que el tiempo de espera (lead-time) prolongado empeora el pronóstico. Los datos del estudio ICISS confirman que los lactantes que logran detener los espasmos en el periodo inicial (respondedores tempranos) tienen mejores puntuaciones en el test de Vineland y una menor probabilidad de sufrir epilepsia a los 18 meses. Por lo tanto, al ser la terapia combinada la que mejor garantiza esa respuesta rápida, se convierte en la opción preferible. Además estudios que han evaluado la terapia de elección en los espasmos epilépticos infantiles de etiología estructural fuera del contexto esclerosis tuberosa, apoyan también a la terapia hormonal frente a la vigabatrina y más aún a la terapia farmacológica combinada, por su cese más rápido frente a la monoterapia hormonal (O'Callaghan et al., 2016 y 2018, Osborne et al., 2019, Riikonen et al., 2020, Guang et al., 2022, Kuchenbuch et al., 2024), teniendo en cuenta que la presencia de una causa estructural probada disminuye la probabilidad de éxito de cualquier tratamiento médico (Hussain et al., 2018, Curatolo et al., 2018, Chang et al., 2019, Riikonen et al., 2020, Jain et al., 2022, Mao et al., 2024) y hace que la hipsarritmia sea más persistente (Jiang et al., 2022). Si hay una displasia focal clara y los fármacos fallan, la cirugía es el siguiente paso crítico (Pellock et al., 2010, Hussain et al., 2018, Curatolo et al., 2018, Riikonen 2020)

OTROS TRATAMIENTOS

1. Vitaminoterapia

Dentro de las epilepsias respondedoras a vitamina B6, destaca la epilepsia dependiente de piridoxina (EDP), causada por mutaciones en *ALDH7A1*, que provocan la acumulación de α-aminoadípico semialdehído (α-AASA) y piperidina-6-carboxilato (P6C). Estos compuestos inactivan el piridoxal 5'-fosfato (PLP), cofactor esencial de la glutamato descarboxilasa para sintetizar GABA y controlar la hiperexcitabilidad neuronal.

Otra epilepsia destacable respondedora a vitaminas es la causada por la deficiencia de piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa (PNPO), enzima que impide convertir la piridoxina en PLP activo por lo que su tratamiento exige la administración directa de PLP. Existen otros errores metabólicos, mucho menos frecuentes, que también pueden presentarse como epilepsias respondedoras a vitaminas.

El diagnóstico de estas entidades puede resultar complicado por sus múltiples formas de presentación clínica. Se han descrito algunos casos excepcionales de presentación tardía tanto de EDP como de epilepsia PLP sensible con crisis focales y generalizadas farmacorresistentes, incluso en la adolescencia, diagnosticados gracias a los resultados genéticos (Srinivasaraghavan 2017, Naghavi 2024). No obstante, la gran mayoría de los casos de epilepsias respondedoras a vitaminas se presentan en los primeros meses de vida, como reportaron Mastrangelo et al. (2023) en un metaanálisis donde se analizaron las características fenotípicas de 497 pacientes con diagnóstico confirmado de EDP. Dos tercios de los pacientes debutaron antes del mes de vida y solo hubo diez pacientes cuya epilepsia debutó después de la edad de 12 meses. En cuanto a los espasmos epilépticos, estos se observaron en el 7,6% de los casos, en su mayoría asociados a otro tipo de crisis (n = 38; 52% con diagnóstico de deficiencia de ALDH7A1). Según los autores de este metaanálisis, los perfiles para la suplementación de B6 en

lactantes con espasmos epilépticos serían pacientes menores de un mes con crisis generalizadas o focales, así como neonatos con patrones de supresión (Mastrangelo, M. 2023; Cesario, S. 2019.) También encontramos el estudio retrospectivo publicado por Gibaud et al. en 2021 donde revisan una cohorte de 28 pacientes con diagnóstico de epilepsia PLP o PDP sensibles, y concluyen tras la revisión de la literatura que la forma de presentación de estas entidades con espasmos infantiles es excepcional y se presenta antes de la edad de 2 meses generalmente asociando otros tipos de convulsiones.

El grupo de Mastrangelo & Cesario, 2019 proponen un ensayo terapéutico con piridoxina o PLP en toda epilepsia farmacorresistente en pacientes pediátricos manteniendo al menos 5-7 días el tratamiento empezando con piridoxina en primera línea y si no responde cambiar a PLP. Proponen iniciar la terapia con piridoxina dado que tiene eficacia en un mayor número de trastornos y está más disponible. También señalan que la piridoxina oral es tan eficaz como la intravenosa en las fases agudas y se debe reconsiderar el valor de las pruebas de carga con piridoxina intravenosa bajo monitorización electroencefalográfica (EEG), dado que además pueden producirse apneas. La respuesta al tratamiento, tanto clínica como eléctrica, puede demorarse hasta 3 semanas, si bien este grupo admite que un plazo de 5 a 7 días es suficiente para evaluar la mejoría clínica y electroencefalográfica. Aunque las dosis de tratamiento publicadas son variables, Mastrangelo propone dosis orales de 30 mg/kg/día en 2 dosis. En la terapia oral no se describe apnea, por lo que el riesgo de depresión respiratoria se asocia sobre todo a los bolos intravenosos, que se recomienda reservar al periodo neonatal y bajo monitorización hospitalaria. En el caso de PLP las dosis son siempre orales, se administran a 50–85 mg/kg/día por vía oral en dos dosis. No existe una preparación en jarabe comercializada, por lo que debe elaborarse como fórmula magistral. En cuanto a los efectos secundarios con vitaminoterapia, en el caso de la piridoxina son fundamentalmente digestivos con náuseas, dolor abdominal, disminución de apetito e irritabilidad. En el caso de PLP, también pueden producirse hipertransaminasemias que se resuelven al bajar la dosis. La neuropatía sensitiva solo se ha descrito en tratamientos con piridoxina mantenidos a largo plazo y es rara si no se superan los 200 mg/día.

ENSAYOS CON PIRIDOXINA EN ESPASMOS INFANTILES

Existen pocos ensayos clínicos con piridoxina o PLP en el tratamiento de los espasmos infantiles. Durante las últimas dos décadas, publicaciones provenientes de China, Japón y Alemania han estudiado el papel de la piridoxina en los espasmos infantiles, tanto de forma aislada como en combinación con otros fármacos, con resultados dispares que comentaremos a continuación.

La serie de casos con mayor número de respondedores a piridoxina en monoterapia se publicó en 1993 por Pietz y colaboradores. En este estudio los espasmos se controlaron en 5 de 17 pacientes (29%) en una semana solo con piridoxina. Entre los respondedores había varios pacientes con una etiología estructural, pero no se detalla el número exacto de pacientes de cada etiología ni los resultados de los estudios metabólicos.

En el resto de ensayos se utilizaron dosis de piridoxina de 30 mg/kg en pacientes en SEEI como terapia de primera línea en pacientes de distintas etiologías, con tasas de respuesta del 3-13% (Banerjee, (2021), Kunnanayaka, (2018), Ohtsuka, (1987), Seki,(1990), Takuma, (1998)).

CONCLUSIONES

La mayoría de los casos de EDP se manifiestan en neonatos menores de un mes, con patrones electroencefalográficos generalmente de burst-suppression. La presentación de EDP como IESS ocurre solo en aproximadamente un 7% de los pacientes y suele asociarse a crisis múltiples en lactantes menores de 2 meses. Aunque raras, existen presentaciones tardías con crisis focales o generalizadas refractarias. La piridoxina y el PLP tienen una eficacia en IESS de distintas etiologías incluyendo causas estructurales, pero su eficacia es baja en monoterapia en la IESS y su uso añadido a la corticoterapia de forma sistemática no ha demostrado aportar una mayor tasa de respuesta.

Proponemos valorar añadir vitaminoterapia a los tratamientos de primera línea —primero piridoxina durante 5 días y, si no hay respuesta, cambiar a piridoxal fosfato— solo en lactantes con debut de espasmos por debajo de los 4 meses y en los casos que se presenten con múltiples tipos de crisis. En el resto se utilizaría solo en aquellos casos con resultados positivos en el exoma o en el estudio metabólico. También proponemos considerar una prueba con vitaminoterapia en pacientes refractarios de cualquier etiología a los 14 días de tratamiento estándar, al mismo tiempo que se instaura la dieta cetogénica.

La vitaminoterapia se iniciaría con piridoxina oral a 30 mg/kg/día en dos o tres dosis que se mantendría durante al menos 5–7 días valorando continuar según eficacia, siendo otra opción la administración de piridoxal fosfato en jarabe (fórmula magistral) a 50–85 mg/kg/día en dos dosis. La administración intravenosa de vitaminas con monitorización EEG conlleva riesgo de apnea y se reserva únicamente para neonatos por su rápida respuesta en este grupo.

2. Dieta cetogénica

ENSAYOS CLÍNICOS

El ensayo más reciente que analiza la eficacia de la dieta cetogénica (DC) en SEEI es el publicado por Mahesan y colaboradores en 2025. Fue un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado, llevado a cabo en la India en un único centro. Finalizaron el estudio 78 pacientes de 6 a 24 meses de edad. Se excluyeron pacientes respondedores a vitaminoterapia y pacientes con esclerosis tuberosa, aunque la mayor parte presentaba patología estructural, con una mediana de 6 meses de evolución previa al diagnóstico.

La media de edad fue de 13 meses y los pacientes recibían varios fármacos de base, entre los que no se incluía la VGB. Durante las dos semanas de reclutamiento no se inició ningún tratamiento; posteriormente, se asignaron aleatoriamente a recibir dieta cetogénica clásica 3:1 (con escalada rápida hasta alcanzar cetonemias de dos cruces en orina) o hormonoterapia con dosis altas de ACTH (6 U/kg o 150 U/m²).

La evaluación inicial se realizó a las 6 semanas. Los pacientes respondedores a la dieta cambiaron posteriormente a una dieta modificada menos estricta. La respuesta se evaluó mediante EEG de sueño de 30 minutos aplicando la escala BASED (Burden of Amplitude and Epileptiform Discharges), que gradúa el EEG interictal en lactantes con espasmos infantiles. El neurodesarrollo se evaluó con la Development Assessment Scale for Indian Infants.

Los porcentajes de respuesta electroclínica fueron similares: 42% en el grupo de ACTH y 40% en el de DC, sin diferencias significativas en el inicio de la respuesta. Sí hubo diferencias en las recaídas a los 24 meses: 38,9% (7/18) en el grupo de ACTH frente a ninguna en el grupo de DC. En cuanto a efectos adversos, fueron más frecuentes en el grupo de ACTH (fiebre 42% e HTA 12%), mientras que en la DC predominaron vómitos y diarrea. Los autores concluyen que la DC de escalada rápida ofrece una tasa de cese de espasmos comparable a la ACTH, con un perfil de seguridad más favorable y menos recaídas.

Otro ensayo relevante es el de Dressler et al. (2019), con conclusiones similares. Fue un ensayo clínico aleatorizado de cohortes paralelas en un único centro (Viena). Se incluyeron 101 lactantes con SEEI: 32 randomizados y 69 no randomizados asignados a DC o ACTH a dosis altas (150 UI/m²). La remisión electroclínica a los 28 días y el neurodesarrollo fueron similares entre grupos (62–69% de respondedores en el grupo aleatorizado). El tiempo hasta la remisión también fue comparable (14 días para DC frente a 16 días para ACTH). La tasa de recaídas fue menor en el grupo de DC, con menos efectos adversos que requirieron intervención médica. No obstante, el estudio tenía potencia estadística insuficiente, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

Hanifiha et al. (2022) publicaron un estudio con una muestra pequeña (n=10) de pacientes con SEEI refractario tratados con DC clásica, con un 90% de respondedores.

En el estudio retrospectivo de Dou et al. (2023) se comparó la dieta Atkins modificada (DAM) con la DC clásica en 56 pacientes con SEEI refractario. La media de edad fue de 12 meses. Ambos grupos mostraron eficacia similar en el control de espasmos, con aumento progresivo (38% al mes y 84% a los 12 meses). La DAM mostró mejor tolerabilidad y adherencia.

Wang et al. (2022) analizaron una cohorte de 119 pacientes con SEEI refractario sin etiología conocida. Respondieron el 47,9%. Se identificaron anomalías genéticas en el 26% de los pacientes. Las mutaciones en *CDKL5* se asociaron a mejor respuesta (87,5%), mientras que no se observó eficacia en mutaciones en *KCNT1*, *SLC35A2*, *PCDH19* y *STXBP1*.

CONCLUSIÓN

La DC podría no ser inferior a la ACTH como tratamiento de primera línea en el IESS con menor tasa de efectos secundarios y recaídas. No obstante, se requieren más estudios antes de recomendarla como primera línea. Proponemos considerarla en pacientes con contraindicación para ACTH o sin respuesta a terapias de primera línea tras dos semanas. La dieta Atkins modificada puede ser una opción inicial por su mejor tolerabilidad. La información genética debe tenerse en cuenta, especialmente en mutaciones de CDKL5 ya que podrían asociarse a una mejor respuesta.

3. Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) tiene propiedades anticonvulsivantes y neuroprotectoras. El magnesio actúa como antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), con capacidad para modular la excitotoxicidad mediada por glutamato al inhibir la entrada de calcio a través del canal asociado al receptor. En experimentos con animales, el magnesio bloquea los receptores NMDA y reduce su actividad al unirse a los canales de calcio, estabilizando así la membrana neuronal.

Además, algunos estudios en modelos animales sugieren que el $MgSO_4$ podría reducir la hipertensión arterial, ya que actúa como antagonista natural del calcio en las células del músculo liso vascular, favoreciendo la vasodilatación. También inhibe la liberación de catecolaminas y mejora la producción de prostaciclina y óxido nítrico, lo que contribuye a sus propiedades antihipertensivas. Asimismo, se le ha atribuido un efecto neuroprotector al ayudar a restaurar la barrera hematoencefálica tras el daño hipóxico-isquémico (Johnson et al., 2014).

ESTUDIOS CON TERAPIA COMBINADA ACTH + $MgSO_4$ PARA IESS

A continuación, se analizan los estudios más relevantes sobre la eficacia del $MgSO_4$ como terapia añadida en SEEI.

El estudio de He et al. (2023) fue un estudio retrospectivo en el que se analizaron las historias clínicas de 744 pacientes con SEEI que recibieron ACTH a dosis de 0,02–0,025 mg/kg/día combinada con $MgSO_4$ e.v. a 250 mg/kg/día, comparados con un grupo de 261 pacientes con el mismo diagnóstico que solo recibieron ACTH a las mismas dosis. La media de edad al inicio del tratamiento fue de 10 meses, y el 54% de los casos tenían etiología idiopática.

Con la terapia combinada, se observó una reducción de más del 50% de crisis en el 68% de los pacientes, frente al 55% con ACTH en monoterapia. El porcentaje de pacientes libres de crisis fue del 59% frente al 41%. La resolución de la hipsarritmia también mostró una diferencia significativa: 70,8% frente a 53,8%. La concentración sérica basal media de iones de magnesio en el grupo de ACTH + $MgSO_4$ fue de 0,90 ± 0,06 mmol/L, que aumentó a 1,02 ± 0,13 mmol/L tras el tratamiento (intervalo de referencia aceptado en este grupo de edad: 0,65–1,05 mmol/L, equivalente a 1,57–2,43 mg/dL). Solo dos efectos adversos mostraron diferencias significativas entre grupos: hipertensión (0,5% frente a 5%) y infecciones (21% frente a 36%). En el subanálisis, se observó que la terapia combinada era más eficaz en aquellos pacientes con un tiempo de evolución previo menor de 3 meses. Los autores concluyeron que añadir sulfato de magnesio aumenta la eficacia de la hormonoterapia, especialmente en pacientes con poca evolución previa, y ayuda a disminuir la hipertensión e infecciones asociadas a la ACTH.

El estudio de Yadav, publicado en 2022, fue un ensayo abierto, aleatorizado, realizado en India en 48 niños de 3 meses a 5 años con SEEI, con una media de edad de inicio de 7 meses. Todos los pacientes recibían ACTH a dosis de 40 UI/día durante 4 semanas y ácido valproico a 30 mg/kg/día. A un grupo se añadió una inyección intramuscular de sulfato de magnesio diaria durante 3 días consecutivos a 100 mg/kg/día, una vez al día, seguida de magnesio oral (niños < 6 meses: 37,5 mg/día; niños > 6 meses: 75 mg/día) durante 3 meses en forma de jarabe con magnesio, calcio y vitamina D. Al grupo control se administró un jarabe que contenía la misma cantidad de calcio y vitamina D, pero sin magnesio.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto al control de convulsiones o la mejora del neurodesarrollo. Sin embargo, sí se observó una mejoría significativa del EEG en el grupo que recibió magnesio, aunque no se detalla cómo se evaluó este parámetro. Un dato relevante fue que un 30% de los pacientes presentaba niveles bajos de magnesio en ambos grupos antes del inicio del estudio, y aquellos con magnesio bajo tenían peor respuesta, lo que los autores atribuyen a las dosis relativamente bajas usadas, considerando que deberían haber recibido una dosis suplementaria mayor desde el inicio.

Zou et al. (2010) realizaron en Pekín un ensayo clínico aleatorizado en 38 pacientes de 4 a 13 meses con SEEI. Un grupo recibió solo ACTH a 25 UI/día y el otro grupo recibió ACTH más $MgSO_4$ 0,25 g/kg/día por vía endovenosa durante 3 semanas. El grupo de terapia combinada mostró diferencias significativas en eficacia (cese de espasmos) y en algunos parámetros sociales en las subescalas del test de desarrollo.

En cuanto a efectos adversos, no se registró ningún caso de hipertensión en el grupo combinado, mientras que en el otro grupo el 10% de los pacientes (n=2) presentó hipertensión arterial. Los autores concluyeron que, aunque la muestra era pequeña, existían indicios de mayor eficacia con la terapia combinada.

CONCLUSIÓN

En el metaanálisis sobre la eficacia del uso de sulfato de magnesio en SEEI, publicado en 2025 por Sharawat y colaboradores, se incluyeron un total de cinco estudios destacables con 1334 pacientes. Aunque señalan que el número de ensayos es limitado, consideran que existe evidencia para apoyar la práctica de combinar $MgSO_4$ por vía endovenosa (250 mg/kg/día durante 15 días) con ACTH, ya que podría aumentar la eficacia tanto en el control de crisis como en la resolución de la hipsarritmia, especialmente en pacientes refractarios, y podría reducir el riesgo de hipertensión e infecciones secundarias a la ACTH. Sin embargo, no encuentran evidencia para recomendar su uso más allá de los 15 días iniciales de tratamiento.

Posición en el protocolo:

Valorar de forma individualizada el riesgo/beneficio de añadir sulfato de magnesio en pacientes con SEEI sobre todo en aquellos vulnerables a efectos secundarios como HTA e infecciones, siempre considerando que se debe disponer de vía endovenosa durante aproximadamente 15 días.
Monitorizar sistemáticamente los niveles séricos de magnesio antes del inicio del tratamiento y, si se encuentran por debajo de lo normal, suplementar por vía oral antes y/o durante el tratamiento.
Considerar la vía intramuscular y posterior suplementación oral en pacientes en los que no se pueda mantener una vía endovenosa prolongada, aunque la evidencia es más limitada.

4. Fármacos anticrisis

Topiramato (TPM)

La eficacia del topiramato en los espasmos infantiles se ha descrito en varios estudios, aunque hay escasos ensayos que lo evalúen como primera línea.

En el análisis retrospectivo de Korinthenberg et al. (2007) se revisaron las historias de 100 pacientes con SEEI refractario tratados con topiramato a dosis de 10 mg/kg/día, objetivándose una respuesta satisfactoria en aproximadamente el 40% de los pacientes, con buena tolerancia.

Otro estudio retrospectivo es el de Peltzer et al. (2010), en el que se analizaron 31 pacientes tratados con ACTH o topiramato en monoterapia de primera línea. De 19 pacientes iniciados con topiramato, solo 4 (21%) lograron resolución completa de espasmos y hipsarritmia, frente al 50% de pacientes tratados con ACTH. El tiempo hasta la resolución permanente de espasmos y hipsarritmia fue

significativamente mayor con topiramato (19,5 meses de media) en comparación con ACTH (menos de un mes).

En el estudio de Yi (2019) se incluyeron 77 pacientes con IESS asignados aleatoriamente a monoterapia con cortisona oral (40 mg/día) o terapia combinada añadiendo topiramato a dosis moderadas de 5 mg/kg/día (las dosis alcanzaron esta cantidad a las dos semanas, con subidas lentas). No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta global, que se situó en torno al 70% en ambos grupos.

Zonisamida (ZNS)

El número de ensayos con zonisamida como primera línea en IESS es muy limitado y con grupos pequeños.

En estudios antiguos, como el de Kawawaki (ZNS en monoterapia a 4–20 mg/kg/día en 27 niños con espasmos infantiles, incluyendo 25 casos sintomáticos y 3 criptogénicos), se reportó cese de espasmos infantiles y resolución de hipsarritmia en un 33%, con una tasa de recurrencia del 50%.

En el estudio de Lotze (2004) se incluyeron 23 pacientes con IESS refractario a los que se administró zonisamida como segunda línea; se describió anorexia como efecto adverso frecuente (21%) y una tasa de respondedores del 35%, de los cuales el 26% quedó libre de espasmos.

Un ensayo destacable es el de Angappan et al. (2019), un ensayo clínico aleatorizado abierto con zonisamida oral (4–25 mg/kg/día según eficacia) frente a ACTH (30–60 UI/día), ambos en monoterapia de primera línea. Se incluyeron 30 lactantes con espasmos epilépticos, con una mediana de edad de 8 meses. Ambos grupos mostraron baja eficacia en cuanto a resolución de espasmos, sin diferencias significativas (27% ZNS frente a 40% ACTH), aunque la mejora en la mediana de la puntuación EEG fue mayor en el grupo de ACTH a las 2 y 6 semanas. Los autores atribuyeron la baja eficacia de ambos regímenes a la alta proporción de etiología estructural y a un largo intervalo entre inicio de síntomas y tratamiento.

Por último, el metaanálisis de Panda y colaboradores (2021), que revisa 101 artículos sobre el uso de zonisamida en espasmos epilépticos, concluye que zonisamida puede reducir significativamente los espasmos en aproximadamente el 21% de los pacientes con IESS. Su perfil de seguridad y tolerabilidad es favorable, con efectos adversos leves y sin reportes graves. La dosis efectiva en los pacientes que respondieron con al menos un 50% de reducción de crisis osciló entre 8 y 10 mg/kg/día.

Los efectos adversos fueron leves incluso con dosis altas, destacando somnolencia, fatiga, anorexia, pérdida de peso, acidosis metabólica, náuseas, pancreatitis, irritabilidad, pérdida de apetito y cálculos renales. La prevalencia de sedación excesiva y de disminución del apetito fue del 11,2% y 13,4%, respectivamente (Panda et al., 2021).

Valproato (VPA)

La eficacia del valproato en IESS descrita en la literatura es variable, con reducción de espasmos en torno al 40–70% en pacientes que no responden a ACTH. En algunos casos se ha descrito empeoramiento paradójico (un caso de una niña con epilepsia refractaria en la que la introducción de valproato perpetuó tanto los espasmos clínicos como la hipsarritmia electrográfica, y tanto las crisis como el patrón EEG se resolvieron tras la suspensión del fármaco) (Alsallumi, 2019).

Cannabidiol (CBD)

No existen ensayos sobre la eficacia de cannabidiol (CBD) en primera línea para IESS. Se han publicado varios estudios añadiendo CBD en pacientes refractarios con resultados dispares.

En el estudio de Hussain (2020), se añadió cannabidiol a dosis de 20 mg/kg/día sin titulación a 9 pacientes con IESS refractario, de los cuales solo uno se consideró respondedor. Los autores concluyeron que podría ser eficaz principalmente en pacientes con poco tiempo de evolución previa.

En el estudio retrospectivo de Valenzuela et al. (2024) se analizaron 28 pacientes con IESS refractario a los que se añadió cannabidiol con titulación progresiva hasta 20 mg/kg/día. La tasa de respondedores fue mucho más alta: 67% de los pacientes, de los cuales aproximadamente el 37% quedó libre de espasmos.

En el estudio retrospectivo de González-Alguacil et al. (2025) se recogieron 53 pacientes mayores de 2 años con espasmos refractarios. El porcentaje de respondedores fue del 58,5%, de los cuales el 15% quedó libre de espasmos, con las mejores respuestas en pacientes con alteraciones del desarrollo cortical y en pacientes con síndrome de Down.

Otros fármacos

Se han publicado estudios aislados, con muestras pequeñas, sobre otras opciones terapéuticas para el SEEI, generalmente en casos refractarios. Los resultados muestran eficacias variables, casi siempre por debajo del 50% de respondedores. Entre estas opciones se incluyen: Sulthiame (Debus et al., 2004), Perampanel (Matsuura, 2022), Felbamato (Coppola, 1997), Lamotrigina (Veggiotti, 1994), Levetiracetam (Gümus, 2007)

Las inmunoglobulinas endovenosas cuentan con escasos estudios; destaca el de Echenne (1991), con una alta tasa de respuesta (9 de 11 pacientes).

RECAÍDAS

La recaída tras un tratamiento inicial exitoso con ACTH, prednisolona o vigabatrina se sitúa entre el 20% y el 50% de los pacientes, según las series.

El estudio de Rajaraman et al. (2016) investigó el uso de zonisamida y topiramato para la prevención secundaria de recaídas en 106 pacientes con IESS. Las recaídas ocurrieron con una mediana de 6,9 meses tras la respuesta inicial. Ni ZNS ni TPM demostraron eficacia en la prevención de recaídas, a pesar de usar dosis relativamente altas (aproximadamente 10 mg/kg/día para ambos). Los autores concluyen que, por el tamaño de la muestra, no se puede descartar que estos fármacos confieran una protección modesta, pero no hay evidencia suficiente para recomendarlos de forma sistemática.

En cuanto a la VGB, no hay evidencias sólidas de que su retirada precoz prevenga las recaídas. Sin embargo, en varios estudios se mantiene la VGB de base durante 6 meses completos tras la respuesta inicial, y se han descrito menos recaídas que en series con discontinuación más precoz. Las alteraciones retinianas se asocian a la dosis acumulativa, por lo que distintos autores proponen limitar la duración de VGB a un máximo de 6 meses, incluyendo el periodo de tratamiento inicial (Desnous et al., 2021).

CONCLUSIONES

El valproato, el topiramato y la zonisamida han sido los fármacos anticrisis más estudiados en el IESS. Los estudios publicados muestran que pueden aportar algún beneficio en la reducción de los espasmos en una proporción de pacientes, pero sus tasas de respuesta son variables y generalmente inferiores a las de las terapias de primera línea. Tampoco se ha demostrado que la adición de fármacos anticrisis a la terapia hormonal mejore los resultados o prevengan las recaídas. Por ello, recomendamos considerar el valproato, el topiramato y la zonisamida como fármacos de segunda línea añadiéndolos a la dieta cetogénica en pacientes con IESS refractarios.

Asimismo, recomendamos considerar la permanencia de vigabatrina (VGB) como estrategia para prevenir recaídas durante un máximo de 6 meses, incluyendo el periodo de terapia inicial, siempre valorando el balance riesgo-beneficio ligado a la toxicidad retiniana dependiente de la dosis acumulativa.

SÍNDROME DE DOWN

El IESS es el síndrome epiléptico más común en pacientes con trisomía 21, con una prevalencia estimada del 5% en esta población (Goldberg, 2001). La edad media de inicio de los espasmos infantiles se sitúa entre los 6 y los 9 meses en estos pacientes. Se ha observado que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es más prolongado en los niños con IESS asociado al síndrome de Down que en aquellos con IESS de otras etiologías (Daniels et al., 2019).

Chen et al. (2025), en un estudio prospectivo sobre 644 niños con IESS, identificaron 34 pacientes con síndrome de Down. En el subanálisis de estos pacientes, se observó que los tratados con ACTH tuvieron mayores tasas de respuesta clínica a las 2 semanas (65%) y un mayor grado de mejoría en el EEG a los 3 meses (74%) en comparación con los pacientes con síndrome de Down tratados con vigabatrina en monoterapia (40% de respondedores clínicos y solo un 20% con respuesta eléctrica a los 3 meses).

Otros estudios retrospectivos que avalan el uso de corticoides en monoterapia en esta población incluyen el trabajo de Hirata (2024), con dosis bajas de ACTH (0,01–0,02 mg/kg/día), y el de Nishimoto (2021).

La cohorte retrospectiva más amplia de pacientes con IESS y síndrome de Down fue publicada por Harvey et al. (2022), con datos de 54 pacientes procedentes de Irlanda. La tasa de respuesta más alta se observó en los 6 pacientes en los que se inició prednisona oral combinada con VGB (83% de respondedores). La tasa de respondedores en el grupo tratado únicamente con vigabatrina fue del 60% (n=18). Solo un paciente fue tratado únicamente con ACTH intramuscular, con buena respuesta.

Destaca que la mayoría de los efectos adversos fueron observados en los pacientes tratados con VGB, tanto en monoterapia como en combinación con ACTH, incluyendo alteraciones en la resonancia magnética en 6 pacientes, de los cuales 2 presentaron movimientos anormales.

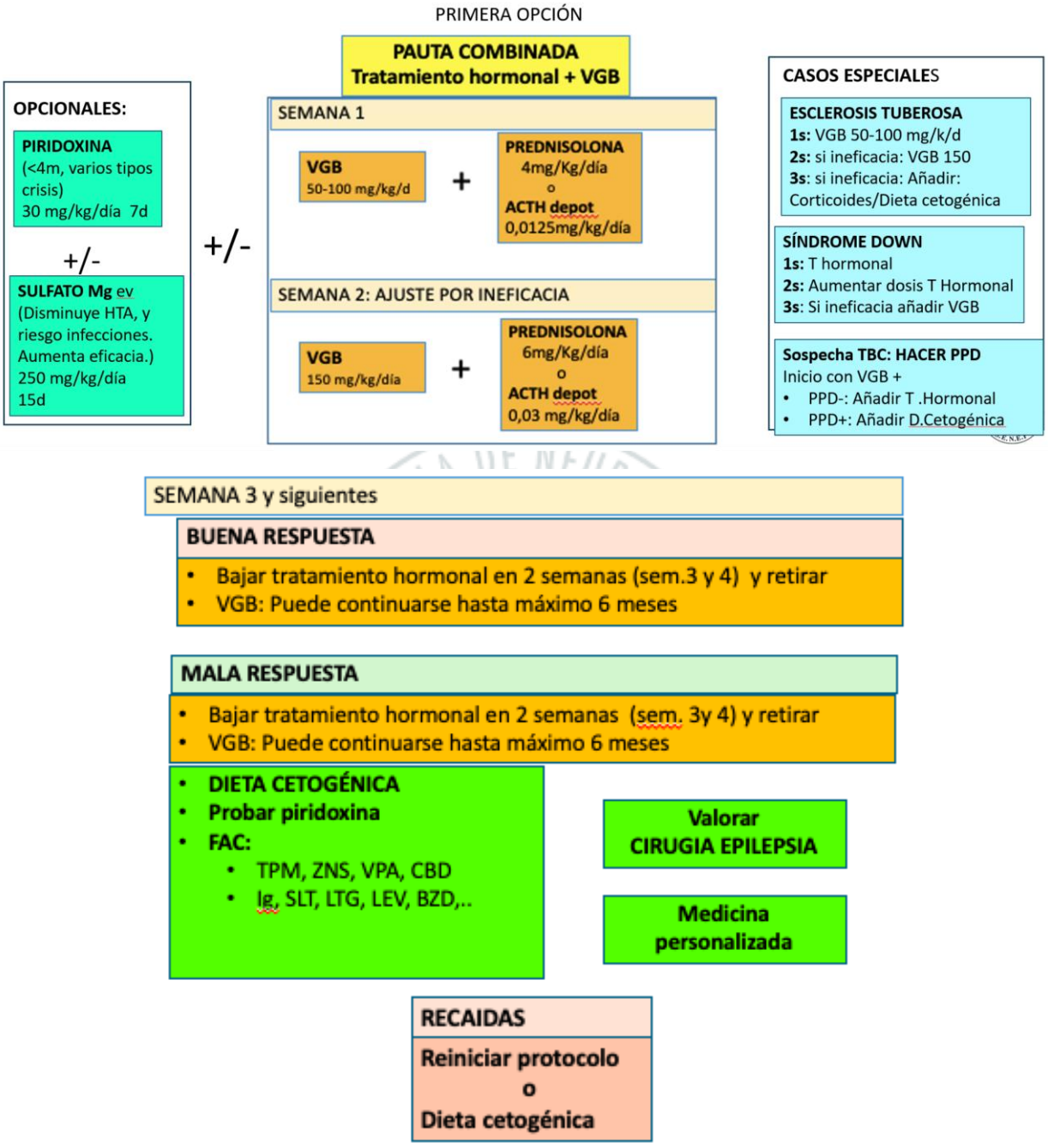
CONCLUSIÓN

No existen estudios comparativos suficientes de eficacia entre el tratamiento hormonal en monoterapia y la pauta combinada que añade VGB en pacientes con síndrome de Down. La terapia

hormonal (ACTH u otros corticoides) sería más eficaz que VGB en monoterapia, aunque no puede descartarse que la combinación hormonal + VGB sea superior en algunos subgrupos. Tampoco hay datos para recomendar una terapia hormonal específica frente a otra (ACTH vs prednisona oral) en este grupo.

Dado que VGB se ha asociado a un mayor número de efectos adversos en esta población, recomendamos iniciar el tratamiento con corticoides en monoterapia, ya que muestran una alta tasa de eficacia en varios estudios. Valoraríamos añadir VGB únicamente si los espasmos no se resolvieran en 15 días, monitorizando estrechamente los posibles efectos adversos, especialmente visuales y neurológicos.

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO



HORMONOTERAPIA

-CORTICOIDES ORALES: La dosis sería de 4 mg/kg/día de prednisolona (Paidocort 3mg/ml o Estilsona 7mg/ml) o prednisona (Dacortin 10 mg) repartida en 4 dosis. En los estudios la dosis habitual es 10 mg cada 6 horas, porque se ha calculado en media para lactantes de 10 kg. Valorar individualizar

dosis por peso en lactantes pequeños. Podría pasarse a cada 8 o 12 horas si la administración resulta muy difícil, aunque no es la pauta empleada en los estudios.

Dosis máxima **60 mg al día**

Retirada (siempre en la 3ª semana, tanto en caso de buena como mala respuesta):

Ejemplo: Si el paciente estaba con dosis de 10mg cada 6 h se retiran 10 mg cada 5 días (10 mg/ 8h, 10 mg /12h y 10 mg/24h y suspender). Si estaba con dosis alta de 20 mg cada 8 horas se retira 20 mg cada 5 días y al final 10 mg (20 mg/12h, 20 mg/24h y 10 mg/24h y suspender)

- ACTH depot. (Synacthen depot) Según ficha técnica se puede administrar los 2 primeros días cada 24h y a partir del tercero cada 48h, es decir: Días 1 y 2: 0,0125 mg/kg/día y a partir del 3º día: 0,025 mg/kg/48h (X,V,D,M,J,S)

Retirada (siempre a la 3ª semana, tanto en caso de buena como mala respuesta): Se puede valorar hacerlo con corticoide oral (lo hacen así en varios estudios) para evitar pinchazos al niño del mismo modo que si hubiera estado en tratamiento con prednisolona. Otra opción es continuar con ACTH disminuyendo dosis. Existe mucha variabilidad en la literatura en cuanto la retirada de la ACTH. Una propuesta podría ser: 3ª semana: 0,025 mg/kg/día cada 3 días (M,V) y luego la 4ª semana 0,025mg/kg/día cada 4 días (M,S)

Efectos secundarios tratamiento hormonal: Hipertensión arterial, inmunosupresión e infecciones, irritabilidad y agitación, aumento del apetito y ganancia de peso, rasgos cushingoides, alteraciones metabólicas y electrolíticas (Hipopotasemia, hiperglucemia o glucosuria y retención de líquidos), supresión del eje HPA / Insuficiencia suprarrenal, atrofia cerebral reversible, problemas gastrointestinales (gastritis, distensión abdominal, vómitos y diarrea como más frecuentes), hipertrofia miocárdica o miocardiopatía hipertrófica.

Otros: Se han reportado hipertonía, acné, vello excesivo (hirsutismo) y, raramente, muerte por shock séptico o complicaciones cardíacas

IMPORTANTE: A las 24-72 h de retirar el tratamiento hormonal se recomienda realizar un cortisol basal (a las 8h AM) y valorar hacer interconsulta a endocrinología según el resultado.

Al iniciar el tratamiento hormonal deberíamos realizar una prueba de tuberculina a todos los pacientes:

Si no hay sospecha de tuberculosis: iniciar la biterapia (tratamiento hormonal + vigabatrina) sin esperar al resultado del PPD

Si hay sospecha de tuberculosis (ambiente epidemiológico o clínica): iniciar solo con vigabatrina

Si el PPD es negativo: añadir enseguida el tratamiento hormonal

Si el PPD es positivo: añadir dieta cetogénica (interconsultar con la unidad de Enfermedades Infecciosas)

VIGABATRINA (VGB): en varios ensayos se inicia a 50 mg/kg/día y en 3 días se sube a 100 mg/kg/día. Si aparece somnolencia significativa, puede valorarse una escalada más lenta: 75 mg/kg/día a los 3 días y

100 mg/kg/día tres días después. Si no hay respuesta subir la segunda semana hasta 150 mg/kg/día (dosis máxima).

Efectos secundarios más frecuentes: toxicidad retiniana y defectos del campo visual, anomalías en la RM cerebral (VABAM), sedación y somnolencia, irritabilidad e insomnio. Otros: estreñimiento, vómitos, letargo y disminución del apetito.

PIRIDOXINA: Valorar añadir a la terapia combinada en casos de lactantes pequeños (sobre todo <2 meses) y con varios tipos de crisis.

Varios autores defienden que la piridoxina oral es tan efectiva como la intravenosa en las fases agudas y no tiene el efecto secundario de la apnea, por lo que no precisa monitorización. En el IESS no está demostrado que el patrón hipsarrítmico responda a la piridoxina endovenosa por lo que no es necesario evaluar la respuesta del EEG tras la administración de piridoxina e.v. en bolo. Para lactantes la dosis sería 30 mg/kg/día (máx. 300 mg/día) repartida en dos o tres dosis orales diarias. Se haría con piridoxina ya que cubre la mayor parte de defectos y está más disponible, pero también se podría hacer con piridoxal fosfato monitorizando la toxicidad hepática. Valorar eficacia en 7 días y considerar suspender si no es eficaz, siempre en espera de resultados metabólicos y/o genéticos. Si son normales hay que suspenderla a no ser que tenga una clara eficacia.

PIRIDOXINA (Benadol® amp 300 mg/2 ml) 30 mg/kg/día, repartida en 2 o 3 dosis, hasta un máximo de 300 mg/día, las ampollas son bebibles (para un lactante de 8 kg serían 240 mg /día: 0,5 ml desayuno-comida-cena o 0,75ml cada 12h)

Efectos secundarios: náuseas, dolor abdominal, cefalea, somnolencia, parestesias. La neuropatía periférica sensorial y síndromes neuropáticos ocurren solo tras tratamientos prolongados con dosis altas que superan los 200 mg/día

PIRIDOXAL FOSFATO: oral. 50-85 mg/kg/día por vía oral en dos dosis (preparación en solución extemporánea). Posibles hipertransaminasemias que se resuelven al bajar la dosis

SULFATO DE MAGNESIO

Se puede valorar añadir de inicio sulfato de magnesio a los corticoides. Varios ensayos aportan evidencia de que podría mejorar la eficacia de la ACTH en la resolución de los espasmos y de la hipsarritmia, además de reducir el riesgo de HTA y de infecciones asociadas a los corticoides. No se han encontrado estudios con sulfato de magnesio añadido a los corticoides orales.

Los efectos secundarios son: dolor en el punto de inyección, alergia, hipotermia, vasodilatación con sensación de calor y rubor, apneas, hipotensión marcada y cambios en ritmo cardíaco, tanto bradicardia como taquicardia, pero en los ensayos no se reportaron estos efectos de forma significativa. Se debería administrar con el paciente hospitalizado y monitorizado, realizando interconsulta a cardiología en cardiópatas (estaría contraindicado su uso en disfunción miocárdica o bloqueos)

La dosis e.v. más utilizada en los estudios es de 250 mg/kg/día durante los 15 días que dure la corticoterapia. Se da en perfusión durante 15-30 minutos. Dosis máxima: 2 gramos. Se suele repartir la dosis total en cuatro dosis, administradas cada 6 horas

(Fuente Pediamecum): Equivalencias: 1 ampolla (10 ml) = 1,5 g de $MgSO_4$ Velocidad máxima de infusión intravenosa: 1 mEq/kg/hora (125 mg/kg/hora). En el lactante del ejemplo con 8 kg serían aproximadamente 500 mg cada 6 horas

En infusión intermitente se recomienda diluir al menos hasta una concentración de 0,5 mEq/ml, aunque se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular hasta una concentración máxima de 200 mg/ml (1,6 mEq/ml). Se puede diluir en suero glucosado al 5%, al 10% y suero salino fisiológico.

Recomendamos medir la concentración sérica previa de magnesio en todos los pacientes y añadir magnesio endovenoso, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, para reducir el riesgo de infección y en pacientes en los que la HTA pueda representar un alto riesgo (cardiópatas). También recomendamos añadirlo como suplemento oral siempre que se evidencie que los niveles se encuentran bajos (la concentración normal aceptada para este grupo de edad es 0,65 a 1,05 mmol/L, lo que equivale a 1,57 a 2,43 mg/dl)

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

En general, mantener fármacos anticrisis en los pacientes respondedores no ha demostrado prevenir las recaídas. No obstante, varios estudios que mantuvieron VGB de base durante 6 meses comunican tasas de recaída inferiores a las descritas en otras series.

De acuerdo con la bibliografía y con los resultados del cuestionario Delphi, se recomienda:

Una duración máxima del tratamiento con VGB de 6 meses en total, por el riesgo de toxicidad retiniana acumulativa.

No superar los 150 mg/kg/día.

Individualizar la decisión de sustituir la VGB por otro fármaco según el caso y la etiología.

No obstante, los expertos del grupo de trabajo (Dr. Sanmartí y Dr. García-Peñas) aconsejan mantener el tratamiento con vigabatrina al menos hasta que el lactante cumpla 12 meses, y valorar prolongarlo a dosis más bajas hasta los 2 años en casos seleccionados.

La retirada de la VGB debe ser lenta y realizarse a lo largo de al menos un mes.

CUIDADOS. MANEJO DE COMPLICACIONES. SUPLEMENTOS

OMEPRAZOL Y VITAMINA D. Añadir omeprazol y vitamina D en todos los pacientes con hormonoterapia. En niños mayores, dieta hiposódica.

POTASIO. Suplementar si déficit (debido al uso de corticoides). Jarabe a preparar en farmacia: Potasión 1mEq/1ml. Dosis: 1 mEq/kg/día

Controles iónicos cada 5-7 días con gasometría. Valorar una analítica de control completa

SI FIEBRE

Analítica urgente con PCT, PCR y análisis de orina (especialmente si asocian diuréticos o antihipertensivos) o contactar con Infectología

PROFILAXIS DE PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Se recomienda realizarla en los lactantes con IESS en caso de que tengan otras patologías que les hagan susceptibles a infecciones o cuando se utilicen dosis superiores a 4 mg/kg/día de prednisolona.

Las dosis se basan en el componente trimetoprim (TMP) y son de aproximadamente 5 mg/kg/día, administrada 3 días por semana en días consecutivos o alternos, ajustando según edad y peso.

Pautas de dosis pediátricas para esta indicación:

TMP: 5 mg/kg/día (equivalente a 25 mg/kg/día de SMX) en una o dos tomas, 3 días por semana consecutivos (ej., vie-sáb-dom) o en días alternos, en lactantes y niños, con límite máximo diario de 320 mg de TMP/1600 mg de SMX

Alternativamente, algunos protocolos emplean 150 mg/m2/día de TMP con el mismo esquema intermitente (3 días por semana)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Control de la tensión arterial. Si la TA está por encima del P95 pautar fármacos antihipertensivos según cada centro.

Se puede utilizar:

- Nifedipina Fórmula magistral 4mg/ml -Iniciar a 0,2 mg/kg/dosis. Se puede administrar cada 6 horas. Si no hay respuesta se puede subir hasta 0,5 mg/kg/dosis.
- Amlodipino Dosis inicial: 0,05–0,1 mg/kg/día (máximo 0,6 mg/kg/día, con un límite absoluto de 5 mg/día), preferentemente en dosis única, aunque en algunos casos puede dividirse cada 12 horas.

Incrementos de dosis pueden hacerse semanalmente según la respuesta.

Si la TA no se controla con nifedipina o hay alteraciones en analítica de sangre y orina: interconsulta con Nefrología.

IRRITABILIDAD E INSOMNIO

Manejo de la irritabilidad: clonazepam gotas (Rivotril) empezando por 1 gota cada 8 horas

Añadir melatonina o melatonina triptófano por las noches si hay insomnio de conciliación. Se puede pautar Melatonina o Melatonina triptófano (de 1 a 3 mg que equivale de 0,5 a 1,5 ml)

Algunos autores utilizan, fuera de ficha técnica, Levomepromazina: Sinogan 40 mg/1 ml/ 40 gotas, con dosis de hasta 0,5 mg/kg/día repartidas en tres tomas diarias a demanda

VACUNAS

Vacunación posterior al tratamiento con ACTH: Evitar vacunas con virus atenuados, retrasar 1-3 meses tras finalización del tratamiento. Valorar interconsulta con Infectología

BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción

Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Cross JH, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 2025 Jun;66

Eisermann MM. Cryptogenic late-onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood? Epilepsia. 2006

Erdemir G, Moosa AN. Electroclinical Features of Infantile Epileptic Spasms Syndrome. Ann Indian Acad Neurol. 2024 May 1;27(3):227-235.

Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. Epilepsia 1993; 34: 671-8.

García-Fernández M. Epileptic spasms in infants. Beyond hypsarrhythmia. Rev Neurol 2017, 64(Suplemento 3), 55–59.

Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: Variations on the theme. Epilepsia 1984;25:317-25.

Katyayan A, Takacs DS, Vanderslice K, Riviello JJ. Extent of EEG monitoring for detecting epileptic spasms. Seizure 2022; 97: 102–105.

Katyayan A, Takacs DS, Vanderslice K, Riviello JJ. Characteristics of overnight video-EEG monitoring in infantile epileptic spasms syndrome at 2-week follow-up. Epilepsia 2024; 65: 3583–3594.

Kobayashi K, Oka M, Akiyama T, et al. Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. Epilepsia. 2004; 45(5):488-96.

Mason JA, Juárez-Colunga E, Knupp KG. Electrographic screening for Infantile Epileptic Spasms Syndrome in a single sleep-wake cycle. Epilepsia 2024; 65(6): 1737–1743.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:512-521.

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

West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet 1841; 1:

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: 1185-97.

Zuberi SM, Wirrell E, Nabbout R, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1349-1397.

2. Etiología

Alqurashi M et al. Neurometabolic causes of infantile spasms: a retrospective study. Epilepsy Res. 2015;117:57–61.

Baldassari S et al. Precision medicine in infantile epileptic spasms syndrome. Genes (Basel). 2024;15(3):266.

Barcia G, Chemaly N, Gobin-Limballe S, Losito E, Aubart M, Sarda E, Assouline Z, Plante-Bordeneuve P, Hully M, Barrois R, Barnerias C, Sareidaki D, Zeitoun DC, Eisermann M, Fourrage C, Hanein S, Rio M, Boddaert N, Desguerre I, Kaminska A, Steffann J, Nabbout R. Genetic etiologies with a large NGS panel in a monocentric cohort of 1000 patients with pediatric onset epilepsies. Epilepsia Open. 2025 May 10. doi: 10.1002/epi4.70057.

Chourasia N, Yuskaitis CJ, Libenson MH, Bergin AM, Liu S, Zhang B, Poduri A, Harini C. Infantile spasms: Assessing the diagnostic yield of an institutional guideline and the impact of etiology on long-term treatment response. Epilepsia. 2022 May;63(5):1164-1176. doi: 10.1111/epi.17209. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35211955.

Coleman M, Wang M, Snell P, Lee WS, D'Arcy C, Mignone C, Pope K, Gillies G, Maixner W, Wray A, Harvey AS, Simons C, Leventer RJ, Stephenson SEM, Lockhart PJ, Howell KB. The genetic landscape and classification of infantile epileptic spasms syndrome requiring surgery due to suspected focal brain malformations. Brain Commun. 2025 Jan 25;7(1):fcaf034. doi: 10.1093/braincomms/fcaf034. PMID: 39926610; PMCID: PMC11806418.

Damiano JA et al. Precision therapy in genetic epilepsies. Epilepsy Res. 2022;181:106926.

Enns GM et al. Glutaric aciduria type I and II. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993–2024.

Gras D et al. Non-ketotic hyperglycinemia: from clinical manifestations to therapeutic perspectives. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):110.

He MF, Liu LH, Luo S, Wang J, Guo JJ, Wang PY, Zhai QX, He SL, Zou DF, Liu XR, Li BM, Ma HY, Qiao JD, Zhou P, He N, Yi YH, Liao WP. ZFHX3 variants cause childhood partial epilepsy and infantile spasms with favourable outcomes. J Med Genet. 2024;61:652-660.

Jiang Y, Zou N, Luo Y, Cheng M, Liao S, Hong S, Liang X, Zhong M, Li T, Jiang L. Cohort study of infantile epileptic spasms syndrome: etiological analysis and treatment of corticosteroids. Seizure. 2022; 101: 120-126.

Jiao X, Gong P, Niu Y, Zhang Y, Yang Z. A Rare Presentation Characterized by Epileptic Spasms in ALDH7A1, Pyridox(am)ine-5'-Phosphate Oxidase, and PLPBP Deficiency. Front Genet. 2022 Apr 12;13:804461. doi: 10.3389/fgene.2022.804461. PMID: 35495162; PMCID: PMC9039010.

Klepper J et al. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. Epilepsia. 2004;45(11):1258–1263.

Liu LY, Lu Q, Wang QH, Wang YY, Zhang B, Zou LP. Diagnostic yield of a multi-strategy genetic testing procedure in a nationwide cohort of 728 patients with infantile spasms in China. Seizure. 2022 Dec;103:51-57. doi: 10.1016/j.seizure.2022.10.014. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36279597.

Mew NA et al. Treatment of phenylketonuria with sapropterin dihydrochloride: a review. Mol Genet Metab. 2020;130(1):1–6.

Nagarajan B, Gowda VK, Yoganathan S, Sharawat IK, Srivastava K, Vora N, Badheka R, Danda S, Kalane U, Kaur A, Madaan P, Mehta S, Negi S, Panda PK, Rajadhyaksha S, Saini AG, Saini L, Shah S, Srinivasan VM, Suthar R, Thomas M, Vyas S, Sankhyan N, Sahu JK. Landscape of genetic infantile epileptic spasms syndrome-A multicenter cohort of 124 children from India. Epilepsia Open. 2023; 8: 1383-1404.

Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. J Clin Neurophysiol. 2003;20(6):398–407.

Osborne JP, Edwards SW, Dietrich Alber F, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the international collaborative infantile spasms study (ICISS). Epilepsia. 2019;60(9):1861-1869.

Paprocka J et al. Pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxal-5'-phosphate deficiency. Dev Med Child Neurol. 2020;62(5):532–537.

Peng P, Kessi M, Mao L, He F, Zhang C, Chen C, Pang N, Yin F, Pan Z, Peng J. Etiologic Classification of 541 Infantile Spasms Cases: A Cohort Study. Front Pediatr. 2022; 10: 774828.

Raga SV, Essajee F, Solomons R, Van Toorn R, Wilmshurst JM. Epileptic spasms: A South African overview of aetiologies, interventions, and outcomes. Dev Med Child Neurol. 2023 Apr;65(4):526-533. doi: 10.1111/dmcn.15433.

Salar S, Moshé SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. Epilepsia Open. 2018 Mar 14;3(2):134-166.

Thaher D, Alkfaween A, Benini R. Clinical Features and Predictors of Unfavorable Outcomes in Infantile Epileptic Spasms Syndrome: Results from a Multiancestry Cohort. J Child Neurol. 2025 Mar 29:8830738251326631. doi: 10.1177/08830738251326631. Epub ahead of print.

Van Karnebeek CDM et al. Treatable inborn errors of metabolism presenting as epilepsy: 2021 update. Front Pediatr. 2021;9:621200.

Wan L, Ge W, Liu G, He W, Liang Y, Dun S, Yan H, Chen J, Zhu G, Gao J, Shi X, Wang J, Hu L, Zhang B, Zou L, Yang G. Exhaustive clinical examination of etiology and initial response to first-line treatment in 577 children with infantile epileptic spasm syndrome children: A 5-year retrospective observational study. Ann Clin Transl Neurol. 2024;11:2049-2062. doi: 10.1002/acn3.52125. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38858527; PMCID: PMC11330233.

Wang J et al. Therapy-driven classification of epileptic encephalopathies: a conceptual framework. Nat Rev Neurol. 2023;19:221–235.

Zou H, Zhang Q, Liao J, Zou D, Hu Z, Li B, Chen L, Wen J, Zhao X, Zhang VW, Cao D. Diagnostic efficiency of exome-based sequencing in pediatric patients with epilepsy. Front Genet. 2025 Jan 21;15:1496411. doi: 10.3389/fgene.2024.1496411.

3. Exploraciones complementarias

Biswas A, Yossofzai O, Vincent A, Go C, Widjaja E. Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms: systematic review and meta-analysis. Expert Rev Neurother. 2020;20(12):1315-1324

Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. Epileptic Disord. 2015;17(3):229-242.

Chugani HT, Ilyas M, Kumar A, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: The Detroit series. Epilepsia. 2015;56(12):1941-1949.

Coleman M, Wang M, Snell P, Lee W.S., D'Arcy C, Mignone C et al. The genetic landscape and classification of infantile epileptic spasms syndrome requiring surgery due to suspected focal brain malformations. Brain Communications 2025: fcaf034.

Curran AK, Stukin J, Ambrosio L, Mantagos IS, Wu C, Vanderveen DK, Hansen RM, Akula JD, Fulton AB. Electroretinographic Responses in Retinopathy of Prematurity Treated Using Intravitreal Bevacizumab or Laser. Am J Ophthalmol. 2023 Aug;252:275-285.

de Sainte Agathe JM, Monin P, Riccardi F, et al. The Clinical and Genetic Landscape of a French Multicenter Cohort of 2563 Epilepsy Patients Referred for Genetic Diagnosis. Eur J Neurol. 2025;32(8):e70324.

Dilek B, Berna SC, Olcay U, Deniz DD, Safiye GS, Dilsad T. Cardiac safety of low-dose ACTH therapy in infantile spasms: Evidence from electrocardiography and advanced echocardiography. Seizure. 2025;133:268-274.

Falsaperla R, Sciuto S, Privitera G. F, Tardino L. G, Costanza G, Di Nora A et al. Epileptic spasms in infants: can video-EEG reveal the disease's etiology? A retrospective study and literature review. Front.

Gettings JV, Shafi S, Boyd J, et al. The Epilepsy Surgery Experience in Children With Infantile Epileptic Spasms Syndrome at a Tertiary Care Center in Canada. J Child Neurol. 2023;38(3-4):113-120.

Ikuta Y, Miura M, Goto T, Miyama S. Retrospective Echocardiographic Analysis of West Syndrome During Adrenocorticotropic Hormone Therapy. Front Pediatr. 2022;10:889752.

Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2018;91(2):82-90.

Katyayan A, Lee ST, Martinez L, Takacs DS. Characteristics of overnight video-EEG monitoring in infantile epileptic spasms syndrome at 2-week follow-up. Epilepsia. 2024;65(12):3583-3594.

Kolosky T, Goldstein Shipper A, Sun K, et al. Epilepsy surgery for children with epileptic spasms: A systematic review and meta-analysis with focus on predictors and outcomes. Epilepsia Open.

Liu LY, Lu Q, Wang Q-H, Wang Y-Y, Zhang B et Zou L-P. Diagnostic yield of a multi-strategy genetic testing procedure in a nationwide cohort of 728 patients with infantile spasms in China. Seizure: European Journal of Epilepsy 103 (2022) 51–57.

Mason JA, Juarez-Colunga E, Knupp KG. Electrographic screening for infantile epileptic spasms syndrome in a single sleep-wake cycle. Epilepsia. 2024;65(6):1737-1743.

McFarlane MT, Wright T, McCoy B, Snead OC 3rd, Westall CA. Retinal defect in children with infantile spasms of varying etiologies: An observational study. Neurology. 2020 May 19;94(20):900.

McGarry L, Messer R, Cree-Green M, Ray K et Knupp K. Incidence of Hypertension Among Children Treated With Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) or Prednisolone for Infantile Spasms. J Child Neurol. 2020;35():215-220.

Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, Blanchard G, Lion-Francois L, Rougeot C, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18:176–82.

Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC16A2 mutations. Dev Med Child Neurol. 2019;61(12):1439-1447.

Riikonen R. Infantile spasms: infectious disorders. Neuropediatrics. 1993;24(5):274-280.

Rincon SP, Blitstein MB, Caruso PA, González RG, Thibert RL, Ratai EM. The Use of Magnetic Resonance Spectroscopy in the Evaluation of Pediatric Patients With Seizures. Pediatr Neurol. 2016;58:57-66.

Salar S, Moshé SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. Epilepsia Open. 2018; 3(2):134–166.

Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiologic aspects. J Child Neurol. 2003;18:241–6.

Schein Y, Miller K. D, Han Y, Yu Y, de Alba Campomanes A, Binenbaum G et Oatts J. T. Ocular examinations, findings, and toxicity in children taking vigabatrin. J AAPOS. 2022 August; 26(4): 187.e1–187.e6

Snyder, H.E.; Jain, P.; RamachandranNair, R.; Jones, K.C.; Whitney, R. Genetic Advancements in Infantile Epileptic Spasms Syndrome and Opportunities for Precision Medicine. Genes 2024,15, 266.

Strong AD, Sturdy A, McCourt EA, et al. Clinical Utility of Electroretinograms for Evaluating Vigabatrin Toxicity in Children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2021;58(3):174-179.

van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JJY, Tseng LA, Blau N, Horvath GA and Ferreira CR (2018) Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. Front. Neurol. 9:1016.

Westall CA, Wright T, Cortese F, Kumarappah A, Snead OC, Buncic JR. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: an observational cohort study. Neurology 2014;83:2262–2268

Yuskaitis CJ, Mysak K, Godlewski B, Zhang B, Harini C. Confirmation of infantile spasms resolution by prolonged outpatient EEGs. Epilepsia Open. 2021;6(4):714-719

Zuberi S.M, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst J.M, Specchio N, Riney K et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022; 63:1349–1397

4. Tratamientos de primera línea

Alrifai MT, Al-Rumayyan AR, Al-Tuwaijri WA, Baarmah DM, Asiri SA, Bali AH, Alsadhan MA, Alsugheir SH. The response patterns of infantile spasms to treatments in 156 patients: Hormonal therapy with intravenous synthetic ACTH appears promising. Neurosciences (Riyadh). 2022;27(1):40–44. doi:10.17712/nsj.2022.1.20210116.

Banerjee A, Sahu JK, Sankhyan N, Pattanaik S, Suthar R, Saini AG, Saini L, Negi S, Malhi P, Singhi P. Randomized trial of high-dose pyridoxine in combination with standard hormonal therapy in West syndrome. Seizure. 2021;91:75–80.

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.

Barbour K, Hussain SA, Knupp KG, Berg AT, Chu CJ, Coryell J, Sánchez Fernández I, Gaillard WD, Harini C, Keator CG, Loddenkemper T, Mitchell WG, Mytinger JR, Nordli DR, Patel AD, Shellhaas RA, Singhal NS, Valencia I, Wirrell EC, Wusthoff CJ, Yozawitz EG, Grinspan ZM. Comparative effectiveness of second-line treatments for epileptic spasms Epilepsia. 2025 Oct;66(10):3799-3809

Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(7):1657-1690

Bhalla S, Skjei K. Fulminant vigabatrin toxicity during combination therapy with adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: three cases and review of the literature. Epilepsia. 2020;61(1):1–6.

Boonkrongsak, R., Trongkamolchai, K., Suwannachote, S., Sri-Udomkajorn, S., Wittawassamrankul, R., Arya, R., & Sakpichaisakul, K. (2025). Combination therapy with vigabatrin and prednisolone versus

vigabatrin alone for infantile spasms: A randomized controlled trial. Ann Clin Transl Neurol. 2025 May;12(5):1012-1021

Carmant L. Vigabatrin therapy for infantile spasms: review of major trials in Europe, Canada, and the United States; and recommendations for dosing. Acta Neurol Scand. 2011;124(Suppl. 192):36–47. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01599.x.

Chang YH, Chen C, Chen SH, Shen YC, Kuo YT. Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(11):2270–81.

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 Res. 2014;108(8):1378–84.

Chen H, Numis AL, Shellhaas RA, Mytinger JR, Samanta D, Singh RK, Hussain SA, Takacs D, Knupp KG, Shao LR, Stafstrom CE. Treatment efficacy for infantile epileptic spasms syndrome in children with trisomy 21. Front Pediatr. 2025;13:1498425. doi:10.3389/fped.2025.1498425.

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;16(4):482–487. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02498.x.

Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Jozwiak S, Jansen A. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: updated clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22:738–48.

Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, Newton RW, O'Callaghan FJK, Verity CM, Osborne JP; the 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 multi-centre randomised trial. Arch Dis Child. 2010;95(5):382–6. doi:10.1136/adc.2009.160606.

Devi N, Madaan P, Kandoth N, Lal P, Sahu JK, Bansal D. First-choice hormonal therapies for children with infantile epileptic spasms syndrome in South Asia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia Open. 2024;9:2037–2048.

Djuric M, Kravljanac R, Tadic B, Mrljés-Popovic N, Appleton RE. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. Epilepsia. 2014;55(12):1918–25.

Dozières-Puyravel B, Nasser H, Mauvais FX, De Saint Martin A, Perriard C, Di Meglio C, Cances C, Hachon-Le Camus C, Milh M, Auvin S. Real-life data comparing the efficacy of vigabatrin and oral steroids given sequentially or combined for infantile epileptic spasms syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2024;48:61–66.

Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, Gröppel G, Porsche B, Abraham K, Mühlebner A, Samueli S, Male C, Feucht M. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a single-center parallel-cohort randomized controlled trial. Epilepsia. 2019;60:441–451.

Dzau W, Cheng S, Snell P, Fahey M, Scheffer IE, Harvey AS, Howell KB. Response to sequential treatment with prednisolone and vigabatrin in infantile spasms. J Paediatr Child Health. 2022;58(12):2197–2202.

Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. J Child Neurol. 2010;25:1340.

Gao R, Cheng X, Huang L, Luo R, Zeng L, Cheng G, Yu Q, Li H, Zhang L. Adrenocorticotropic hormone versus prednisolone for infantile epileptic spasms syndrome: a systematic review and economic evaluation. Neuropediatrics. 2025;56:102–110.

Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead OC III. 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):1974–1980. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.

Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Corticotrophin-ACTH in comparison to prednisolone in West syndrome – a randomized study. Indian J Pediatr. 2019;86(2):165–70.

Grinspan ZM, Knupp KG, Patel AD, Yozawitz EG, Wusthoff CJ, Wirrell EC, Valencia I, Singhal NS, Nordli DR, Mytinger JR, Mitchell WG, Keator CG, Loddenkemper T, Hussain SA, Harini C, Gaillard WD, Fernandez IS, Coryell J, Chu CJ, Berg AT, Shellhaas RA. Comparative effectiveness of initial treatment for infantile spasms in a contemporary US cohort. Neurology. 2021;97(12):1217–28.

Guang S, Mao L, Zhong L, Liu F, Pan Z, Yin F, Peng J. Hormonal therapy for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2022;13:772333.

Hahn J, Park G, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Kim SH, Chang MJ. Optimized treatment for infantile spasms: vigabatrin versus prednisolone versus combination therapy. J Clin Med. 2019;8(10):1591. doi:10.3390/jcm8101591.

Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Mochizuki M, Saito Y, Takahashi Y, Ohtsuka Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotropic hormone therapy in West syndrome: differences in dosage of adrenocorticotropic hormone, onset of age, and cause. J Pediatr. 2006;148(4):485–9.

Hussain SA. Treatment of infantile spasms. Epilepsia Open. 2018;3(S2):143–54.

Hussain SA, Tsao J, Li M, Schwarz MD, Zhou R, Wu JY, Salamon N, Sankar R. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. Epilepsia. 2017;58(4):674–82.

Jain, P., Sahu, J. K., Horn, P. S., Chau, V., Go, C., Mahood, Q., & Arya, R. (2022). "Treatment of children with infantile spasms: A network meta-analysis." Developmental Medicine & Child Neurology, 64(11), 1330–1343.

Jiang Y, Zou N, Luo Y, Cheng M, Liao S, Hong S, Liang X, Zhong M, Li T, Jiang L. Cohort study of infantile epileptic spasms syndrome: etiological analysis and treatment of corticosteroids. Seizure. 2022;101:120–126.

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;79(3):475–84.

Ko A, Youn SE, Chung HJ, Kim SH, Lee JS, Kim HD, Kang HC. Vigabatrin and high-dose prednisolone therapy for patients with West syndrome. Epilepsy Res. 2018 Sep;145:127–133. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.06.013.

Kuchenbuch M, Lo Barco T, Chemaly N, Chiron C, Nabbout R. Fifteen years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasms syndrome. Epilepsia. 2024;65(2):430–44. doi:10.1111/epi.17808.

Layton A, S Sattar S, Rho JM, Yang JH, Gold J, Zimbric M, Bui J, Sahagian M, Kim-McManus O, Frederick A, Guido-Estrada N, Jindal A, Wiegand S, Dove K1, Sweat M, Nespeca M, Montenegro MA.

Vigabatrin Versus Adrenocorticotropic Hormone After High-Dose Prednisolone Failure for the Treatment of Epileptic Spasms. J Child Neurol. 2026 Mar;41(3):359-364

Lee J, Moon JU, Park EG, Yoo IH, Han JY, Eom T-H, Bin JH. Changes in hypsarrhythmia in West syndrome following combined high-dose prednisolone and vigabatrin therapy: A standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography study. Medicine (Baltimore). 2026;105(10):e48017. doi: 10.1097/MD.0000000000048017

Li S, Zhong X, Hong S, Li T, Jiang L. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotropic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dev Med Child Neurol. 2020;62(5):575–80.

Luo KR, Tang J, Mu DZ. Effect of prednisolone and adrenocorticotropic hormone in the treatment of infantile spasms: a meta-analysis. Chin J Contemp Pediatr. 2019;21(7):656–62.

Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJK, Verity CM, Osborne JP. 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;4(11):712–717. doi:10.1016/S1474-4422(05)70199-X.005.

Mahesan A, Gulati S, Sondhi V, Agarwala A, Gupta KL, Kamila G, Jauhari P, Chakrabarty B, Pandey RM. Safety, efficacy, and tolerability of ketogenic diet versus adrenocorticotropic hormone in infantile epileptic spasms syndrome: a randomized controlled trial. Pediatr Neurol. 2025;169:196–203.

Mao D, Li S, Xu Y, Chen H, Liu P, Hu W. Factors influencing efficacy and relapse of adrenocorticotropic hormone in infantile epileptic spasms syndrome. Epilepsy Behav. 2024;161:110055.

Mastrangelo M, Gasparri V, Bernardi K, Foglietta S, Ramantani G, Pisani F. Epilepsy phenotypes of vitamin B6-dependent diseases: an updated systematic review. Children. 2023;10:553.

Matsuura R, Hamano S, Hirata Y, Takeda R, Takeuchi H, Koichihara R, Kikuchi K, Oka A. Long-term analysis of adrenocorticotropic hormone monotherapy for infantile epileptic spasms syndrome with periventricular leukomalacia. Seizure. 2023;109:40–44. doi:10.1016/j.seizure.2023.05.012.

Mytinger JR, Albert DVF, Twanow JD, Vidaurre J, Tan Y, Brock GN, Ostendorf AP. Compliance with standard therapies and remission rates after implementation of an infantile spasms management guideline. Pediatr Neurol. 2020;104:23–29.

Mytinger JR, Parker W, Rust SW, Ahrens SM, Albert DVF, Beatty CW, Chrisman J, Clark DJ, Debs A, Denney D, Karn M, Herbst J, Ostendorf AP, Taylor MC, Twanow JDE, Vidaurre J, Patel AD. Prioritizing hormone therapy over vigabatrin as the first treatment for infantile spasms. Neurology. 2022;99:e2171–e2180.

O'Callaghan FJK, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, Verity CM, Osborne JP. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. Epilepsia. 2011;52(7):1359–64.

O'Callaghan FJK, Edwards SW, Dietrich Alber F, Cortina Borja M, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay MT, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(10):715–25.

O'Callaghan FJK, Edwards SW, Dietrich Alber F, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for

infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. Lancet Neurol. 2016;15(12):1317–1327. doi:10.1016/S1474-4422(16)30294-0.

Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Kishi T. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. Brain Dev. 2006;28(1):8–13.

Osborne JP, Edwards SW, Dietrich Alber F, O'Callaghan FJK, Newton RW, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay MT, Mallick AA, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). Epilepsia. 2019;60(9):1861–9.

Osborne JP, Edwards SW, Dietrich Alber F, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, O'Callaghan FJK. Prednisolone or tetracosactide depot for infantile epileptic spasms syndrome? A prospective analysis of data embedded within two randomised controlled trials. Eur J Paediatr Neurol. 2023;42:110–6.

Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia. 2010;51:2175-2189.

Pesaturo KA, Spooner LM, Belliveau P. Vigabatrin for infantile spasms. Pharmacotherapy. 2011;31(3):298–311. doi:10.1592/phco.31.3.298.

Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies. Pediatr Neurol. 2020;108:54–64.

Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. Epilepsia. 1996;37(4):361–72.

Saleh DA, Hassan A. Clinical profile, treatment modalities, and outcomes in patients with infantile spasms: a retrospective study from the United Arab Emirates. Epilepsy Behav. 2022;127:108519.

Shu XM, Li J, Zhang GP, Mao Q. A comparative study of conventional dose and low dose adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome. Chin J Contemp Pediatr. 2009;11:445–8.

Song JM, Hahn J, Lee J, Kim H, Lee J, Kim J, Kim J, Kim S, Kim Y, Kim S. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. Clin Neuropharmacol. 2017;40(2):63–84.

Thodeson D, Sogawa Y. Practice experience in the treatment of infantile spasms at a tertiary care center. Pediatr Neurol. 2014;51(5):696–700.

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. Pediatr Neurol. 2015;53:193–9.

Xu Z, Gong P, Jiao X, Niu Y, Wu Y, Zhang Y, Chang X, Yang Z. Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia Open. 2023;8:268–277.

Yi Z, Wu H, Yu X, Zha J, Chen H, Chen Y, Zhong J. High-dose prednisone therapy for infantile spasms and late-onset epileptic spasms in China: the addition of topiramate provides no benefit. Seizure. 2019;71:174–8.

Yüksel MF, Dogulu N, Yildirim M, Köse E, Bektas O, Eminoglu FT, Teber S. Metabolic etiologies in children with infantile epileptic spasm syndrome: experience at a tertiary pediatric neurology center. Brain Dev. 2024;46(3):213–8.

Yuskaitis CJ, Mytinger JR, Baumer FM, Zhang B, Liu S, Samanta D, Hussain SA, Yozawitz EG, Keator CG, Joshi C, Singh RK, Bhatia S, Bhalla S, Shellhaas RA, Harini C; Pediatric Epilepsy Research Consortium. Association of time to clinical remission with sustained resolution in children with new-onset infantile spasms. Neurology. 2022;99:e2494–e2503

5. Otros tratamientos

Vitaminoterapia

Banerjee, A. et al. (2021). Randomized trial of high-dose pyridoxine in combination with standard hormonal therapy in West syndrome. Seizure: European Journal of Epilepsy, 91, 75–80.

Bok, L.A et al. The EEG Response to Pyridoxine-IV Neither Identifies nor Excludes Pyridoxine-Dependent Epilepsy. Epilepsia 2010, 51, 2406–2411.

Gibaud, M. et al. (2021). West Syndrome Is an Exceptional Presentation of Pyridoxine- and Pyridoxal Phosphate-Dependent Epilepsy: Data From a French Cohort and Review of the Literature. Frontiers in Pediatrics, 9, 621200.

Kunnanayaka, V. et al. (2018). Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: A pilot, randomized controlled trial. Neurology India, 66(2), 385–390.

Mastrangelo, M. & Cesario, S. (2019). Update on the treatment of vitamin B6 dependent epilepsies. Expert Review of Neurotherapeutics, DOI: 10.1080/14737175.2019.1648212.

Mastrangelo, M. et al. (2023). Epilepsy Phenotypes of Vitamin B6-Dependent Diseases: An Updated Systematic Review. Children, 10(3), 553.

Naghavi, E. et al. (2024). Late-onset drug-resistant epilepsy in pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency: a case report. Journal of Medical Case Reports, 18(1), 542.

Ohtsuka, Y. et al. (1987). Treatment of the West Syndrome with High-Dose Pyridoxal Phosphate. Brain Development, 9(4), 418–421.

Pietz, J. et al. (1993). Treatment of Infantile Spasms with High-Dosage Vitamin B6. Epilepsia, 34(4), 757–763.

Pranzatelli. Putative Neurotransmitter Abnormalities in Infantile Spasms: Cerebrospinal Fluid Neurochemistry and Drug Effects J Child Neurol 1994;9:119-129.

Seki, T. (1990). Combination Treatment of High-Dose Pyridoxal Phosphate and Low-Dose ACTH in Children with West Syndrome and Related Disorders. The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology, 44(2), 219–237.

Srinivasaraghavan, R. et al. (2017). Antiquitin Deficiency with Adolescent Onset Epilepsy: Molecular Diagnosis in a Mother of Affected Offsprings. Neuropediatrics, 49(2), 154–157.

Takuma, Y. (1998). ACTH Therapy for Infantile Spasms: A Combination Therapy with High-Dose Pyridoxal Phosphate and Low-Dose ACTH. Epilepsia, 39(Suppl. 5), 42-45.

Wilson MP, Plecko B, Mills PB, et al. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. J Inherit Metab Dis. 2019;42:629–646.

Dieta cetogénica

Dou X, Jia S, Wang Z, Wang Y, Wu F, Wu Y, et al. A case-control evaluation of Spasm control and Tolerability of the Modified Atkins diet versus classic ketogenic diet in Chinese Children with infantile epileptic spasms syndrome. Seizure. 2023;110:238–43. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.004.

Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, Gröppel G, Porsche B, Abraham K, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. Epilepsia. 2019;60(3):441–51. doi: 10.1111/epi.14679.

Hanifiha M, Shervin Badv R, Mahmoudi M, Tavasoli A. The Efficacy of the Ketogenic Diet in Improving Seizures and EEG Findings in Patients with Refractory Infantile Spasms. Iran J Child Neurol. 2022;16(4):45–54. doi: 10.22037/ijcn.v16i3.31429.

Mahesan A, Gulati S, Sondhi V, Agarwala A, Gupta KL, Kamila G, et al. Safety, Efficacy, and Tolerability of Ketogenic Diet Versus Adrenocorticotropic Hormone in Infantile Epileptic Spasms Syndrome: A Randomized Controlled Trial. Pediatr Neurol. 2025;169:196–203. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.05.027.

Wang J, Zhang J, Yang Y, Gao K, Wu Y, Zhang Y, et al. Efficacy of Ketogenic Diet for Infantile Spasms in Chinese Patients With or Without Monogenic Etiology. Front Pediatr. 2022;10:842666. doi: 10.3389/fped.2022.84266.

Sulfato de magnesio

He W, Wang QH, Li JW, Wang YY, Luo XM, Wan L, et al. Adrenocorticotropic hormone combined with magnesium sulfate therapy for infantile epileptic spasms syndrome: a real-world study. World J Pediatr. 2024;20:834–47. doi:10.1007/s12519-023-00771-1.

Johnson AC, Tremble SM, Chan S-L, Moseley J, LaMarca B, Nagle KJ, et al. Magnesium Sulfate Treatment Reverses Seizure Susceptibility and Decreases Neuroinflammation in a Rat Model of Severe Preeclampsia. PLoS ONE. 2014;9(11):e113670. doi:10.1371/journal.pone.0113670.

Sharawat IK, Kasinathan A, Panda P, Dawman L, Tiwari J, Kumar RCP, et al. Efficacy and tolerability of magnesium sulfate in children with infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res. 2025;217:107628. doi:10.1016/j.eplepsyres.2025.107628.

Yadav VK, Amrita A, Yadav S, Kumar R, Yadav KK. Role of Magnesium Supplementation in Children with West Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. Iran J Child Neurol. 2022;16(1):65-75. doi:10.22037/ijcn.v16i1.30480.

Zou LP, Wang X, Dong CH, Chen CH, Zhao W, Zhao RY. Three-Week Combination Treatment With ACTH + Magnesium Sulfate Versus ACTH Monotherapy for Infantile Spasms: A 24-Week, Randomized, Open-Label, Follow-Up Study in China. Clin Ther. 2010;32(4):692–700. doi:10.1016/j.clinthera.2010.04.008.

Fármacos anticrisis

Alsallumi MS. Hypsarrhythmia and spasms resolution after Valproic acid discontinuation in an infantile spasm patient. Neurosciences. 2019;24(4):311-4. doi: 10.17712/nsj.2019.4.20190026.

Angappan D, Sahu JK, Malhi P, Singhi P. Safety, tolerability, and effectiveness of oral zonisamide therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotropic hormone therapy in infants with West syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2019 Jan;23(1):136-142.

Ariizumi M, Baba K, Hibio S, et al. Immunoglobulin therapy in West syndrome. Brain Dev. 1987;9:422–425.

Coppola G, Pascotto A. Felbamate in refractory infantile spasms. Epilepsia. 1997;38 Suppl:37.

Debus OM, Kurlemann G; Study group. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. Epilepsia. 2004 Feb;45(2):103-8. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.19003.x.

Desnous B, Lenoir M, Bitton JY, Arbour M, Villeneuve N, Whiting S, Mohammed I, Wirrell EC, Bello-Espinosa L, Ronen GM, Lortie A, Birca A. What is the optimal duration for vigabatrin monotherapy in patients with infantile spasms: 6 months or longer? Seizure: European Journal of Epilepsy. 2021;91:503–6. doi:10.1016/j.seizure.2021.07.032.

Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ, et al. Treatment of infantile spasms with intravenous gammaglobulines. Brain Dev. 1991;13:313–319.

González-Alguacil E, García Peñas JJ, Lamagrande Casanova N, Santana Cabrera EM, Duat Rodríguez A, Soto Insuga V. Cannabidiol as Adjunctive Treatment in Drug-Resistant Epilepsy With Epileptic Spasms Beyond Two Years of Age. Pediatr Neurol. 2026;174:81-85

Gümüs H, Kumanda S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. Pediatr Neurol. 2007;37:350–353.

Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, Parikh N, Oh A, Sankar R. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. Epilepsy Behav. 2020;102:106826. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106826.

Kawawaki H, Tomiwa K, Shiraishi K, et al. Efficacy of zonisamide in West syndrome No To Hattatsu. 1999;31:263–267.

Korinthenberg R, Schreiner A. Topiramate in children with West syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients. J Child Neurol. 2007;22:302-306.

Lotze TE, Wilfong A. Zonisamide treatment for symptomatic spasms. Neurology. 2004;62:296–298.

Matsuura R, Hamano S, Ikemoto S, Daida A, Takeda R, Horiguchi A, et al. Adjunctive perampanel therapy for patients with epileptic spasms. Pediatr Int. 2022;64:e15364. doi: 10.1111/ped.15364.

Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Dawman L. Efficacy, tolerability, and safety of zonisamide in children with epileptic spasms: A systematic review and meta-analysis. Seizure. 2021;91:374-83. doi: 10.1016/j.seizure.2021.07.017.

Peltzer B, Alonso WD, Porter BE. Topiramate and Adrenal Corticotropic Hormone as Initial Treatment of Infantile Spasms. J Child Neurol. 2009;24(4):400-5. doi:10.1177/0883073808324538.

Rajaraman RR, Lay J, Alayari A, Anderson K, Sankar R, Hussain SA. Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. Epilepsia. 2016;57(8):1280-7. doi: 10.1111/epi.13442.

Valenzuela GR, Gallo A, Calvo A, Chacón S, Fasulo L, Galicchio S, et al. Purified cannabidiol as add-on therapy in children with treatment-resistant infantile epileptic spasms syndrome. Seizure. 2024;115:94-9. doi: 10.1016/j.seizure.2024.01.010.

Veggiotti P, Cieuta C, Rey E, et al. Lamotrigine in infantile spasms [letter]. Lancet. 1994;44:1375–1376.

Yi Z, Wu H, Yu X, Zha J, Chen H, Chen Y, et al. High-dose prednisone therapy for infantile spasms and late-onset epileptic spasms in China: The addition of topiramate provides no benefit. Seizure. 2019;71:174-8. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.016

6. Síndrome de Down

Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. Brain Dev. 2001;23:375-378.

Daniels D, Knupp K, Benke T, et al. (2019). "Infantile Spasms in Children With Down Syndrome: Identification and Treatment Response." Global Pediatric Health 6:1-8. doi: 10.1177/2333794X18821939.

Chen H, Numis AL, Shellhaas RA, et al. (2025). "Treatment efficacy for infantile epileptic spasms syndrome in children with trisomy 21." Front. Pediatr. 13:1498425. doi: 10.3389/fped.2025.1498425.

Hirata Y, Hamano S, Hirano D, et al. (2024). "Early Response, Long-Term Seizure Outcome, and Very-Low-Dose Adrenocorticotrophic Hormone Therapy for Infantile Epileptic Spasms Syndrome With Down Syndrome." Pediatric Neurology 156:191-197. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.025.

Nishimoto S, Shimakawa S, Fukui M, et al. (2021). "Treatment outcomes for infantile spasms in Japanese children with Down Syndrome." Pediatrics (Preprint). doi: 10.1111/PED.14668.

Harvey S, Allen NM, King MD, et al. (2022). "Response to treatment and outcomes of infantile spasms in Down syndrome." Dev Med Child Neurol. doi: 10.1111/dmcn.15153.

ANEXOS

Etiología

Tabla 2. Genes encontrados en estudios de causas genéticas en niños con SEEI.

Gen	referencias	Comentarios
AARS	Peng et al., 2022	
ADSL	Nagarajan et al., 2023	
AKT3	Coleman et al., 2025	En ocasiones operable (mosaicismo)
ALDH7A1	Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Jiao et al., 2022	Tratamiento con piridoxina y/o piridoxal fosfato
ALG2	Wan et al., 2024	
ALG13	Wan et al., 2024, Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022	
AMT	Nagarajan et al., 2023	
AP4M1	Wan et al., 2024	
ARF1	Wan et al., 2024	
ARX	Liu et al., 2022, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
ASAH1	Liu et al., 2022, Wan et al., 2024	
ASNS	Nagarajan et al., 2023	
ATP7A	Wan et al., 2024	
BRAF	Zou et al., 2024	
CACNA1A	Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Peng et al., 2022	
CACNA1E	Barcia et al., 2025	
CDK19	Nagarajan et al., 2023	
CDKL5*	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024, Zou et al., 2024	Tratamiento con Ganaxolona, En ocasiones operable (germinal)

CHD2	Nagarajan et al., 2023, Wan et al., 2024	
CLCN4	Peng et al., 2022	
CNSK2A1	Nagarajan et al., 2023	
CNTNAP2	Wan et al., 2024	
COL4A1	Wan et al., 2024, Coleman et al., 2025	En ocasiones operable (germinal)
COL4A2	Wan et al., 2024	
COQ7	Wan et al., 2024	
CPLX1	Nagarajan et al., 2023	
CPLX1	Nagarajan et al., 2023	
CUBN	Liu et al., 2022	
CYFIP2	Nagarajan et al., 2023, Peng et al., 2022	
DCX	Chourasia et al., 2022	
DEAF1	Wan et al., 2024	
DEPDC5	Barcia et al., 2025, Wan et al., 2024, Coleman et al., 2025	En ocasiones operable (puede ser germinal o en mosaicismo)
DIAPH3	Liu et al., 2022	
DNM1	Nagarajan et al., 2023, Chourasia et al., 2022, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
DOKC7	Liu et al., 2022, Chourasia et al., 2022	
DYNC1H1	Chourasia et al., 2022, Wan et al., 2024	
EEF1A2	Wan et al., 2024	
EHMT1	Nagarajan et al., 2023	
EIF2AKA	Wan et al., 2024	
FGF14	Wan et al., 2024	
FGFR1	Coleman et al., 2025	En ocasiones operable
FOXG1	Nagarajan et al., 2023,	

	Chourasia et al., 2022	
FBXO28	Chourasia et al., 2022	
GABBR2	Nagarajan et al., 2023, Wan et al., 2024	
GABRD	Wan et al., 2024	
GABRE	Peng et al., 2022	
GABRG2	Wan et al., 2024	
GEMIN5	Wan et al., 2024	
GLI3	Wan et al., 2024	
GNAO1	Nagarajan et al., 2023, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
GNB1	Peng et al., 2022	
GRIN1	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023	
GRIN2A	Barcia et al., 2025, Chourasia et al., 2022, Wan et al., 2024	
GRIN2B	Barcia et al., 2025, Liu et al., 2022, Chourasia et al., 2022, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
GRM7	Nagarajan et al., 2023	
HCF1	Wan et al., 2024	
HCFC1	Wan et al., 2024	
HCN4	Wan et al., 2024	
HDAC4	Wan et al., 2024	
HEXB	Wan et al., 2024	
HUWE1	Nagarajan et al., 2023	
IARS2	Wan et al., 2024	
IQSEC2	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Wan et al., 2024	
IRF2BPL	Peng et al., 2022, Wan et al.,	

	2024, Zou et al., 2024	
KANSL1	Nagarajan et al., 2023	
KARS	Chourasia et al., 2022	
KCNA2	Chourasia et al., 2022	
KCNB1	Liu et al., 2022, Chourasia et al., 2022, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
KCNH5	Wan et al., 2024	
KCNJ11	Salar et al., 2018	3 pacientes, se puede tratar con sulfonilureas
KCNMA1	Liu et al., 2022	
KCNQ2*	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Chourasia et al., 2022, Peng et al., 2022	
KCNQ3	Wan et al., 2024	
KCNT	Nagarajan et al., 2023	
KCNT1	Zou et al., 2024	
KDM6A	Wan et al., 2024	
KMT2C	Nagarajan et al., 2023	
KMT2D	Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
MBD5	Nagarajan et al., 2023	
MBOAT7	Nagarajan et al., 2023	
MECP2	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
MEF2C	Liu et al., 2022	
MIPEP	Nagarajan et al., 2023	
MMACH	Liu et al., 2022	
MTHFR		
MTND5	Nagarajan et al., 2023	

MTOR	Coleman et al., 2025	En ocasiones operable (mosaicismo)
NEDD4L	Barcia et al., 2025	
NF1	Liu et al., 2022, Wan et al., 2024	
NID2	Liu et al., 2022	
NIPA2	Barcia et al., 2025	
NONO	Nagarajan et al., 2023	
NPRL2	Wan et al., 2024	
NPRL3	Nagarajan et al., 2023, Colema et al., 2025	En ocasiones operable
NR2F1	Wan et al., 2024	
NRROS	Nagarajan et al., 2023	
NRXN1	Liu et al., 2022	
NTRK2	Nagarajan et al., 2023, Peng et al., 2022	
NUS1	Zou et al., 2024	
OFD1	Coleman et al., 2025	Operable (mosaicismo)
OTUD6B	Chourasia et al., 2022	
OSTM1	Chourasia et al., 2022	
PACS2	Nagarajan et al., 2023	
PAFAH1B1	Chourasia et al., 2022, Wan et al., 2024	
PARS2	Wan et al., 2024	
PCDH19	Wan et al., 2024	
PCGF2	Wan et al., 2024	
PIEZO2	Wan et al., 2024	
PIGW	Chourasia et al., 2022	
PIK3CA	Coleman et al., 2025	En ocasiones operable (mosaicismo)
PLEKHG2	Nagarajan et al., 2023	

PLPBP	Nagarajan et al., 2023	
PNPO	Nagarajan et al., 2023, Jiao et al., 2022	Tratamiento con piridoxina y piridoxal fosfato
PNPT1	Chourasia et al., 2022	
POMGNT1	Wan et al., 2024	
PPP2R1A	Nagarajan et al., 2023	
PPP3CA	Nagarajan et al., 2023, Wan et al., 2024	
PRMT7	Wan et al., 2024	
PRRT2	Nagarajan et al., 2023	
PTEN	Wan et al., 2024	
PURA	Nagarajan et al., 2023	
RARS1	Wan et al., 2024	
RARS2	Liu et al., 2022	
RYR3	Liu et al., 2022	
SATB1	Nagarajan et al., 2023	
SBDS	Wan et al., 2024	
SCAF4	Wan et al., 2024	
SCN1A	Nagarajan et al., 2023	
SCN2A*	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Chourasia et al., 2022, Peng et al., 2022	
SCN3A	Nagarajan et al., 2023	
SCN8A	Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Peng et al., 2022,Zou et al., 2024	
SCN10A	Peng et al., 2022	
SHANK3	Liu et al., 2022	
SLC2A1	Nagarajan et al., 2023	
SLC1A2	Chourasia et al., 2022	

SLC19A3	Wan et al., 2024	
SLC35A2	Wan et al., 2024, Coleman et al., 2025	En ocasiones operable (en mosaicismo)
SMARCA2	Peng et al., 2022	
SMCA1	Wan et al., 2024	
SPATAS	Chourasia et al., 2022	
SPTAN1	Barcia et al., 2025, Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
SPTBN1	Wan et al., 2024	
STAG2	Wan et al., 2024	
STXBP1*	Barcia et al., 2025, Nagarajan et al., 2023, Liu et al., 2022, Peng et al., 2022	
SYNGAP1		
SYNGAP11	Nagarajan et al., 2023	
SZT2	Wan et al., 2024	
TBCD	Wan et al., 2024	
TBC1D24	Liu et al., 2022	
TBCD1	Nagarajan et al., 2023	
TCF4	Liu et al., 2022, Wan et al., 2024	
TIMM50	Wan et al., 2024	
TNK2	Liu et al., 2022	
TSC1*	Liu et al., 2022, Wan et al., 2024	Tratamiento con inhibidores de mTOR; tratamiento preventivo si alteraciones EEG; cirugía de epilepsia.
TSC2*	Liu et al., 2022, Wan et al., 2024	Tratamiento con inhibidores de mTOR; tratamiento preventivo si alteraciones EEG; cirugía de epilepsia.
TUBB	Wan et al., 2024	

TBB2A	Chourasia et al., 2022	
UBA5	Barcia et al., 2025, Wan et al., 2024	
UFC1	Peng et al., 2022, Wan et al., 2024	
UGDH	Chourasia et al., 2022	
UGP2	Nagarajan et al., 2023	
VRK2	Liu et al., 2022	
WDR45	Nagarajan et al., 2023	
WWOX	Nagarajan et al., 2023	
ZFHX3	He et al., 2024	Buen pronóstico
Otras alteraciones cromosómicas		
Duplicaciones:	UBE3A, GABRB3, CHRNA7, NDE1, MYH11 (Liu et al., 2022), 18 q dup, 5p dup, 1p36 del, microduplicación 5p12-11 (incluye el gen HCN1 Chourasia et al., 2022) microduplicación Xp22.11-21.3 (incluye el gen ARX), microduplicación 15q11.2 (Peng et al., 2022)	
Deleciones:	GABRD, 1p36.33p36.32., MAGI1, 4q32.3q35.1, 7q11.23, Xp22.1 Xq28, 17p13.3, 1p36.33p36.32 (13), 9p del, 7q del (7) microdeleción Xp22.13 (incluye el exón 1 del gen CDKL5 gene, microdeleción 20q13.33 (incluye el gen EEF1A2 y KCNQ2), microdeleción 9q33.3-34.11 (incluye el gen STXBP1), microdeleción 9p24.3-22.3, microdeleción 3p25.3 (incluye el gen SETD5), microdeleción 1p36.33 (incluye el gen GNB1) (Peng et al., 2022) deleción heterocigota de NIPA2**,** confirmada mediante array-CGH, que corresponde a la deleción recurrente 15q11.2 BP1-BP2 que incluye NIPA2, deleción de novo en 2q24.3 que abarca los genes SCN2A y SCN1A (Barcia et al., 2025).	
Triplicación	incluye los genes GABRB3, NIPA2 y UBE3A, confirmada mediante FISH	

Tabla 3. Trastornos del metabolismo que pueden cursar con SEEI que tienen tratamiento específico

Enfermedad	Causa	Tratamiento efectivo
Fenilcetonuria (PKU)	Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PAH) o defectos en cofactores como la tetrahidrobiopterina	Restricción dietética de fenilalanina; suplemento BH4 (sapropterina); NO hay terapia génica disponible en uso clínico.
Deficiencia de DHPR	Defecto en la dihidropteridina reductasa, afecta síntesis de neurotransmisores	Restricción de fenilalanina, suplementos de BH4, folínico, L-DOPA, 5-HTP; NO hay terapia génica disponible.
Hiperglicinemia no cetósica (NKH)	Defectos en el complejo de la glicina (GLDC, AMT, GCSH)	Benzoato de sodio, antagonistas NMDA como ketamina/dextrometorfano; ensayos experimentales de terapia génica en modelos animales, NO en humanos aún.
Déficit de GLUT1	Mutación en SLC2A1, transporte deficiente de glucosa a través de la barrera hematoencefálica	Dieta cetogénica; terapia génica en investigación preclínica.
Déficit de piridoxina o piridoxal-5-fosfato	Mutaciones en ALDH7A1 o PNPO o PLPBP	Piridoxina o fosfato de piridoxal; terapia génica no disponible.
Aciduria metilmalónica + deficiencia de B12	Mutaciones en MUT, o deficiencia funcional de vitamina B12	B12 (hidroxocobalamina), dieta baja en proteínas, carnitina; NO hay terapia génica clínica.
Homocistinuria	Deficiencia de cistationina beta-sintasa o defectos en MTHFR	Betaína, vitamina B6, ácido fólico; sin terapia génica clínicamente aprobada.