

# Vigabatrín y compromiso de los campos visuales: ¿qué sabemos?

## *Vigabatrin and visual field compromise: ¿What do we know?*

Angélica María Uscátegui Daccarett, J. Sebastián Ortiz De La Rosa,  
Laura Victoria Guío Mahecha

### RESUMEN

Se presenta una revisión de la literatura acerca de la presencia de alteración del campo visual asociada al uso de vigabatrín como antiepiléptico. Considerando las precauciones de prescripción derivadas de los efectos visuales de vigabatrín, presentamos una revisión no sistemática que muestra los principales datos respecto a prevalencia, factores de riesgo, fisiopatología y seguimiento de esta alteración. La prevalencia de aparición de la retinopatía es variable según las series revisadas, y los factores de riesgo como uso de dosis máxima, dosis acumulada y edad no están claramente demostrados, por lo que se considera a éste un efecto idiosincrático. Se recomienda la vigilancia oftalmológica y campimétrica periódica.

PALABRAS CLAVES. Vigabatrín, efectos adversos, campo visual

(Angélica María Uscátegui Daccarett, J. Sebastián Ortiz De La Rosa, Laura Victoria Guío Mahecha. *Vigabatrín y compromiso de los campos visuales: ¿qué sabemos?*. Acta Neurol Colomb 2010;26:S32-S36).

### SUMMARY

A review of the literature about the presence of visual field disturbance associated with the use of vigabatrin as an antiepileptic. Taking into account that there exists warnings to prescribe vigabatrine derived from visual defects, we present a non - systematic review that describe the main aspects regard to prevalence, risk factors, pathophysiology and following of this side effect. Prevalence of occurrence of retinopathy varies according to different series, and risk factors such as use of maximum dose, cumulative dose and age, so that this effect is considered idiosyncratic. Periodic ophthalmologic supervision is recommended.

KEY WORDS. Epilepsy, side effects, visual field

(Angélica María Uscátegui Daccarett, J. Sebastián Ortiz De La Rosa, Laura Victoria Guío Mahecha. *Vigabatrin and visual field compromise: ¿What do we know?*. Acta Neurol Colomb 2010;26:S32-S36).

El ácido  $\gamma$ -vinil-GABA-4-amino-5-hexanoico o vigabatrín (Figura 1) fue sintetizado en 1974 como un análogo del GABA con un grupo vinilo, con la finalidad de inhibir la GABA transaminasa, enzima responsable del catabolismo del GABA, llevando a un aumento de las concentraciones de GABA cerebral (1).

El vigabatrín es un fármaco antiepiléptico, aprobado para el tratamiento de epilepsias focales

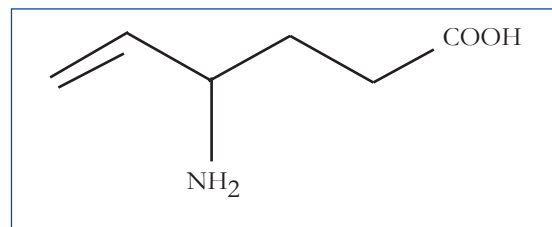


FIGURA 1.

MOLÉCULA DE  $\gamma$ VINIL GABA (VIGABATRIN).

Recibido: 8/02/10. Revisado: 17/02/10. Aceptado: 19/02/10.

Angélica Uscátegui Daccarett. Neuropediatra Universidad Nacional de Colombia, Liga Central Contra la Epilepsia. J. Sebastián Ortiz De La Rosa. Interno Especial Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia. Laura Victoria Guío Mahecha. Residente III año Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: anmaus5@yahoo.com.ar

---

y especialmente útil en el tratamiento del síndrome de West y la esclerosis tuberosa (2). Sin embargo su uso ha sido limitado por temor a generar retinopatía, uno de los efectos secundarios descritos desde 1997. Dicha retinopatía lleva a una reducción de los campos visuales que es irreversible, según el reporte original (3). Este efecto secundario ha sido reportado en varios estudios, con porcentajes variables de afectación de los pacientes, que varían entre el 26% al 60% de éstos y con un comportamiento distinto en todas las series, por lo cual actualmente se discute la posibilidad de que no en todos los casos sea irreversible (3-6).

### MECANISMO DE LESION VISUAL

Estudios en fases precomerciales del medicamento mostraron compromiso de algunas capas de la retina en ratones albinos, no así en ratones marrones. En la microscopia electrónica se evidenció desorganización de la capa nuclear externa de la retina asociada a desplazamiento de los núcleos en la capa de bastones, con mayor compromiso en la retina periférica. Estos cambios fueron vistos principalmente cuando los ratones se exponían a la luz solar de forma excesiva (7).

Investigaciones inmunohistoquímicas han mostrado inmunorreactividad en las células amacrin, las células de Müller y la capa plexiforme interna en animales tratados con vigabatrin. Se encontraron concentraciones elevadas de GABA en la retina luego de la administración subcutánea de vigabatrin, con aumentos entre cinco a seis veces más alta que los controles sin recibir vigabatrin y con disminución de la actividad de la GABA transaminasa del 98% (7), probablemente debido a una capacidad de catabolismo del GABA en las células amacrin y de Müller disminuida (7, 8). Estos hallazgos no fueron detectados en otras células de la retina.

En otro estudio, realizado con ratas y ratones (9) que recibieron una dosis diaria de vigabatrin y se dividieron en dos grupos, uno expuesto a ciclos de 12 horas de luz/oscuridad y el otro sometido a oscuridad total durante el análisis, se apreció que las amplitudes de los electroretinogramas son significativamente más bajas en los ratones expuestos a la luz que las de los no expuestos. En los expuestos a la luz había mayor porcentaje de gliosis, desorganización

de las capas de la retina, concretamente con migración de los núcleos de la capa nuclear externa hacia el epitelio pigmentado y mayores alteraciones en la población de conos. En estos animales se realizó una medición de las concentraciones séricas de taurina, encontrando que niveles limítrofes o por debajo del rango de referencia se relacionan con mayor riesgo de presentar degeneración de fotorreceptores, alterando así los campos visuales. La disminución de los niveles de taurina en los animales tratados con vigabatrin se relacionó con el aumento de las concentraciones retinianas de GABA, pues éste es sustrato e inhibidor competitivo del transportador de taurina.

Otros han sugerido susceptibilidad genética como factor precipitante de la retinopatía, por lo que se han iniciado estudios encaminados a buscar posibles marcadores genéticos asociados al desarrollo de la alteración del campo visual; Kinirons et al. (10) reportan hallazgos inconsistentes de posibles variantes genéticas en seis genes candidatos (SLC6A1, SLC6A13, SCL6A11, ABAT, GABRR1 y GABRR2), siendo seleccionados aquellos que codifican los transportadores del vigabatrin en retina como el GAT-1, el cual se expresa principalmente en las células amacrin, y familias genéticas relacionadas con mutaciones puntuales de los canales de GABA (SLCGA1, SLCAGA13, SLCGA11) y de los receptores de GABA (GABARR1, GABARR2). Se evaluaron en forma aislada dos cohortes de pacientes con epilepsia y más de un año de exposición a vigabatrin, evaluando los campos visuales con el perimetro de Goldmann mediante la técnica de marcación de polimorfismo de nucleótidos simples (SNP). Se halló en la cohorte A (73 pacientes ingleses) compromiso visual en el 53% y en la cohorte B (58 pacientes irlandeses) compromiso visual en el 76%; la asociación fue significativa: tres SNP (GABRR1/2 tSNP6 (C/A), Gat1/3 tSNP7(G/T) y GAT2 tSNP6(A/C)) en la cohorte A, pero no se hallaron estas alteraciones en la cohorte B, por lo que no es claro si la alteración en los genes del primer grupo corresponde a un polimorfismo o si realmente existe una asociación genética facilitadora.

El compromiso clínico consiste en la reducción del campo visual, principalmente hacia la retina nasal, conservándose la visión central y temporal; es predominantemente simétrico y sólo existen algunas descripciones de que puede alterar también la visión

---

de contraste y colores. No se ha registrado lesión del nervio óptico atribuible al uso de vigabatrín (7, 8).

### ¿QUÉ DICEN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE LAS ALTERACIONES DE LOS CAMPOS VISUALES?

La mayoría de los estudios se han realizados con adultos o a niños mayores de 6 años que tienen una capacidad intelectual y de atención suficientes para poder evaluarlos por medio de la medición de campos visuales con la técnica de perímetro cinético de Goldmann (GKP). Existe gran dificultad en la medición de campos visuales de niños pequeños o en personas con déficit cognitivo, ya que no logran cumplir con los requisitos para que el resultado de la campimetría sea confiable.

En los estudios iniciales sobre seguridad y eficacia de la medicación no se reportó este efecto adverso, únicamente se reportaron inicialmente somnolencia, fatiga, irritabilidad, disquinesias, cefalea, depresión, confusión y alteraciones en la concentración, y anorexia (11). Los primeros reportes de alteraciones visuales se publicaron en los años noventa; los hallazgos hechos por Eke et al. en 1993 reportaron que hasta el 40% de los pacientes en terapia con vigabatrín presentaban algún grado de alteración en los campos visuales y que esta alteración era irreversible, dato apoyado por otros estudios, como el efectuado por Nousiainen (12) en 60 pacientes finlandeses adultos, con edades entre 24-74 años, que estaban o habían estado en tratamiento con vigabatrín; a quienes se les hizo medición de campos visuales con GKP, apreciándose en el 40% alteración de estos campos; un 27% (13 pacientes) con mínima alteración y en el 13% (8 pacientes) disminución severa de los campos visuales. En la segunda medición hecha a los pacientes, entre 4 a 38 meses después de la primera, no se evidenció disminución o aumento significativo del compromiso del campo visual, pareciendo confirmar que el deterioro es estático y no progresivo; sólo en un caso la primera campimetría mostró alteración, y la segunda —llevada a cabo después de haber suspendido el tratamiento con vigabatrín— fue normal.

En otro estudio realizado con pacientes que recibieron tratamiento con vigabatrín durante al menos cinco años, se tomaron medidas para determinar

quiénes presentaban alteraciones visuales y se le hizo seguimiento a aquellos que sí las manifestaron y aun así continuaron el tratamiento. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la variación del ángulo de restricción del campo visual entre las dos mediciones, concluyendo que la alteración en los campos visuales no es progresiva (13).

56% de los pacientes analizados en un estudio adelantado en Inglaterra (14) confirmaron alteraciones en los campos visuales, estableciéndose como factor de riesgo para severidad de la restricción del campo visual el uso de la dosis diaria máxima (más de tres gramos diarios).

Las alteraciones visuales en niños parecen tener menor incidencia que en adultos, aunque también aquí los resultados de las investigaciones muestran grandes variaciones. Una de ellas fue hecha en Finlandia (15) con niños que presentaron espasmos infantiles antes del año de vida y en quienes se inició tratamiento con vigabatrín. La edad de inicio de la terapia con vigabatrín fue de 7 meses; la duración promedio del tratamiento: 21 meses, con una dosis diaria promedio de 135 mg/kg y una dosis acumulada promedio de 655 gramos. Se encontró que sólo el 6% de los niños presentaron alteración en los campos visuales, relacionada con vigabatrín. No se documentó progresión de la alteración campimétrica en el transcurso del tiempo. Los padres de los pacientes referían que éstos se golpeaban fácilmente contra los objetos.

En Alemania (16) se estudiaron niños menores de 6 años con déficit cognitivo, población que no puede evaluarse mediante la técnica convencional de medición del campo visual, por lo cual se diseñó una pantalla en arco y frente a ella se ubicaba el niño, vigilándole el movimiento ocular con cámaras de video. Con este método se halló compromiso en los campos visuales en un 27% de los niños. No se constató diferencia significativa entre las dosis administradas y la edad de inicio de la terapia relacionada con el compromiso visual.

En un estudio en donde se analizaron 67 pacientes con edades entre 6-13 años, un 22% presentaron disminución de campos visuales atribuible al vigabatrín. Fueron evaluados por oftalmología en agudeza visual, presión intraocular y medición de campos visuales, empleando el programa 30-2 del Humphrey Field Analyzer. Con este método se logró

---

establecer una estadificación del grado de severidad de disminución del campo visual: grado I (mínimo, 25-30°), 7 pacientes; grado II (moderado, 20-30°), 5 pacientes; grado III (moderado a severo, < 20°), 2 pacientes; y Grado IV (severo, escotoma anular), 1 paciente.

En esta cohorte ningún paciente con menos de 2 años de tratamiento con vigabatrín presentó alteración de los campos visuales, así como aquellos que tenían una dosis acumulada menor a 10 g/kg. Además se concluyó que la utilización del 30-2 Humphrey Fiel Analyser es una herramienta útil para evaluar los campos visuales y hacer seguimiento en niños mayores de 6 años sin déficit cognitivo o con déficits leves (17).

En otro estudio con niños se examinaron los campos visuales empleando la técnica Sphere kinetic perimetry (WSKP). En 9 pacientes pudo realizarse también campimetría con el Goldmann kinetic perimetry. Se reclutaron 31 pacientes en tratamiento con vigabatrín, con edades entre 1 y 19 años, todos con retardo mental, y de desarrollo leve a severo, y se compararon contra 10 niños de 4 a 7 años sin anomalía visual, observándose que en 8 de 28 (29%) de los pacientes formulados con vigabatrín las magnitudes del campo binocular eran más pequeñas que el mínimo en los controles; las magnitudes de los campos visuales no difirieron entre las pruebas utilizadas (18).

Puesto que los potenciales evocados no son la mejor forma de evaluar la alteración retiniana, también existen estudios que los evalúan; los potenciales visuales evocados se encuentran alterados en los pacientes con uso crónico de variados fármacos antiepilépticos, hallándose disminución en la amplitud de las ondas N75 y P100, más frecuente en quienes utilizaban politerapia para el control de sus crisis epilépticas. También se encontraron variaciones en los potenciales evocados auditivos (19). Otros discuten si estos hallazgos pueden ser atribuidos a la terapia con vigabatrín.<sup>7</sup>

Hay más descripciones sobre reversibilidad de la afectación del campo visual secundario al uso de vigabatrín en niños (20, 21) planteando la posibilidad de que realmente la afectación en ellos reviste menor gravedad.

## CÓMO EVALUAR LAS ALTERACIONES DE LOS CAMPOS VISUALES?

Como ya se dijo, en adultos y en niños mayores de 7 años con capacidad intelectual y proceso atencional normal la recomendación es realizar la evaluación y seguimiento de campos visuales con el perímetro cinético de Goldmann. Es ideal tener una valoración antes del inicio del vigabatrín y luego continuar con controles campimétricos, así como mantener un seguimiento de oftalmología para evaluar el aspecto de la retina; algunos sugieren el uso de tomografía óptica de coherencia para este fin (22).

La evaluación de los campos visuales en niños menores de 6 años o en pacientes con déficit cognitivo o retardo del desarrollo es mucho más difícil, pues las pruebas estandarizadas requieren colaboración del paciente y una capacidad de comunicación y atención que le permitan obedecer las indicaciones durante el estudio. Hay algunos métodos propuestos para la evaluación de campos visuales en niños, pero tampoco hay consenso sobre cómo se deben hacer, ni qué test de medición de campos visuales se debe usar en dichas condiciones. Un grupo alemán diseñó su propio equipo para la medición de los campos visuales en niños, mediante un escáner que registra los movimientos oculares y el uso de señales luminosas evaluadoras del campo visual (16), elemento que parece prometedor pero no está disponible en la práctica clínica. Existen propuestas de otros métodos modificados para la evaluación de niños con retardo del desarrollo mental entre leve a severo, como el Sphere kinetic perimetry (WSKP) (18), empleado anteriormente para evaluar la retinopatía del prematuro, y el cual parece ser la mejor alternativa para la evaluación y seguimiento ya que la posibilidad de disponer de él en la práctica clínica es mayor.

Se recomiendan además otros métodos de valoración de la retinopatía; puntualmente, el uso de electrorretinograma, donde se registran modificaciones como aumento de la latencia, menor amplitud de las ondas b y reducción o ausencia de potenciales oscilatorios (7), aunque estos cambios también se han registrado en pacientes con epilepsia que reciben otros tratamientos farmacológicos; sin embargo, es el método recomendado en menores de 8 años (23).

---

## CONCLUSIONES

La disminución del campo visual asociada al uso de vigabatrin se considera un efecto adverso idiosincrático, pues no se ha podido demostrar la existencia de factores asociados o sustrato genético que predisponga a su presentación. Sin embargo, deberá considerarse la dosis a usar y vigilar la acumulada, como método para prevenir posibles afectaciones.

La prevalencia varía entre 6-50%. Los datos sobre reversibilidad de la retinopatía tras suspender el tratamiento con vigabatrin son contradictorios y en algunos se sugiere la posibilidad de que la edad temprana es un factor facilitador de la reversibilidad de la alteración visual.

No existe un consenso sobre la evaluación y el seguimiento de campos visuales y de oftalmología en los pacientes con uso de vigabatrin, pero se recomienda una evaluación previa al inicio del tratamiento y vigilancia oftalmológica a todos los pacientes que lo reciban para el control de sus crisis epilépticas. En niños mayores de 7 años y adultos con capacidad intelectual normal la herramienta para la evaluación es la campimetría con test de GKP.

## REFERENCIAS

1. Krämer G. Vigabatrin. In S. Shorvon, E. Perucca, D. Fish y E. Dodson, editors, *The treatment of epilepsy*, second edition. Oxford: Blackwell Science 2004; 540-547.
2. Mackay M, Weiss S, Snead O. Treatment of infantile spasms: an evidence-based approach. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 157-184.
3. Eke T, Talbot J, Lawden M. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181.
4. Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisen L. Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. *Epilepsia* 2001; 42: 609-615.
5. Mc Donagh J, Stephen L, Dolan F, Paks S, Dutton G, Kelly K et al. Peripheral retinal dysfunction in patients taking vigabatrin. *Neurology* 2003; 61: 1690-1694.
6. Manuchehri K, Goodman S, Slvites L, Nightingale S. A controlled study of vigabatrin and visual abnormalities. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 499-505.
7. Kälviäinen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: Epidemiology and Therapeutic Implications. *CNS Drugs* 2001; 15(3): 217-230.
8. Emma J, Roff H, Sarah L, Hosking, Betts T. The effect of antiepileptic drug on visual performance. *Seizure* 2004; 13: 113-128.
9. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M et al. Taurine Deficiency Is a Cause of Vigabatrin-Induced Retinal Phototoxicity. *Ann Neurol* 2009; 65: 98-107.
10. Kinirons P, Cavalleri G, Singh R, Shahwan A, Acheson J, Wood N. A pharmacogenetic exploration of vigabatrin-induced visual field constriction. *Epilepsy Research* 2006; 70: 144-152.
11. Mumford J, Dam M. Meta-analysis of European placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 101-107.
12. Nousiainen I, Mäntyjärvi M, Kälviäinen R. No reversion in vigabatrin-associated visual field defects. *Neurology* 2001; 57: 1916-1917.
13. Best J, Acheson J. The natural history of Vigabatrin associated visual field defects in patients electing to continue their medication. *Eye* 2005; 19: 41-44.
14. Conway M, Cubbidge P, Hosking S. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2008; 49(1): 108-116.
15. Gaily E, Johnsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009; 50(2): 206-216.
16. Werth R, Schädler G. Visual Field Loss in Young Children and Mentally Handicapped Adolescents Receiving Vigabatrin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(7): 3028-35.
17. JeoSng, HyoSook A, Tae-Sung K. Vigabatrin and Visual Field Defects in Pediatric Epilepsy Patients. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 728-32.
18. Agrawal S, Mayer L, Hansen R, Fulton A. Visual Fields in Young Children Treated with Vigabatrin. *Optometry and Vision Science* 2009; 86(6): 767-773.
19. Zgorzalewicz M, Galas-Zgorzalewicz B. Visual and auditory evoked potentials during long-term vigabatrin treatment in children and adolescents with epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 2150-2154.
20. Willmore L, Abelson B, Ben-Menachem E, Pellock J, Shields W. Vigabatrin: Update 2008, Critical review and invited commentary. *Epilepsia* 2009; 50(2): 163-173.
21. Versino M, Veggiotti P. Reversibility of vigabatrin-induced visual field defect. *Lancet* 1999; 81: 41-46.
22. Giordano L, Valseriati D, Vignoli A, Morescalchi F, Gandolfo E. Another case of reversibility of visual-defect induced by vigabatrin monotherapy: ¿is young age a favorable factor? *Neurol Sci* 2000; 21: 185-186.
23. Suárez-Baraza J, Suárez-Parra S. Retinopatía tóxica por vigabatrin. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 82: 711-714.