

Vigabatrín en el tratamiento de epilepsia causada por trastornos del desarrollo cortical

Vigabatrin in the treatment of epilepsy caused by cortical developmental disorders

Angélica María Uscátegui Daccarett, Carlos Medina-Malo, Hernán Camilo López Católico, Laura Victoria Guío Mahecha, John Jairo Silvestre Avendaño

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Se presenta una serie de pacientes que recibieron vigabatrín como tratamiento farmacológico para manejo de epilepsia causada por trastornos del desarrollo cortical.

OBJETIVOS. Evaluar la efectividad en cuanto a control de crisis en estos pacientes, teniendo en cuenta los hallazgos previos de la semejanza histológica y funcional de los trastornos del desarrollo cortical con las lesiones de la esclerosis tuberosa.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se revisaron las historias de los pacientes con diagnóstico de trastorno del desarrollo cortical que recibieron este tratamiento como pacientes de la Liga Central Contra la Epilepsia, en el periodo comprendido entre los años 2005 a 2008. Se registraron datos sobre tipo de trastorno del desarrollo cortical, clasificación de la epilepsia, control de crisis antes y después del tratamiento con vigabatrín y presencia de efectos adversos.

RESULTADOS. Se revisaron 14 historias, el 57,11 % varones, con edades comprendidas entre 4 y 28 años. La forma de epilepsia más común fue la focal de diferente localización, y el tipo de malformación cortical más común fue la displasia cortical focal.

El 50% de los pacientes mostró control superior al 90% respecto a las crisis registradas antes del inicio de tratamiento con Vigabatrin. Sólo un paciente mostró clínicamente disminución del campo visual y mejoró con la suspensión del tratamiento.

CONCLUSIÓN. En nuestra experiencia en pacientes pediátricos y adultos Vigabatrín es un tratamiento efectivo y seguro para el manejo de pacientes con epilepsia secundaria a trastornos del desarrollo cortical. Debe vigilarse estrechamente la posible aparición de los efectos adversos.

PALABRAS CLAVES. Vigabatrin, epilepsia refractaria, defecto en campos visuales, trastornos del desarrollo cortical.

(Angélica María Uscátegui Daccarett, Carlos Medina-Malo, Hernán Camilo López Católico, Laura Victoria Guío Mahecha, John Jairo Silvestre Avendaño Uso de vigabatrín en el tratamiento de epilepsia causada por trastornos del desarrollo cortical. Acta Neurol Colomb 2010;26:S4-S7).

SUMMARY

INTRODUCTION. We present a case series diagnosed with cortical developments disorders on vigabatrin treatment.

OBJECTIVE. The study aims to evaluate the effectiveness in terms of crisis control these patients, according to histological findings and functional disorders caused by tuberous sclerosis.

MATERIALS AND METHODS. We reviewed records of patients diagnosed with cortical developmental disorder treated with Vigabatrin, in the period between 2005 to 2008 at the Liga central contra la epilepsia Bogotá, Colombia. Data

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

Angélica María Uscátegui Daccarett. Neuropediatra Universidad Nacional de Colombia, Liga Central Contra la Epilepsia. **Carlos Medina-Malo.** Neuropediatra, Director Liga Central Contra la Epilepsia. Profesor Universidad Nacional de Colombia. **Hernán Camilo López Católico.** Médico y Cirujano Universidad Nacional, Médico Liga Central Contra la Epilepsia. **Laura Victoria Guío Mahecha.** Residente III año Neuropediatría Universidad Nacional de Colombia. **John Jairo Silvestre Avendaño.** Neuropediatra Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Jorge de Pereira.

Correo electrónico: anmaus5@yahoo.com.ar

Artículo original

about type of disturbance of cortical development, classification of epilepsy, treatment before and after treatment with vigabatrin and presence of adverse effects.

RESULTS. We reviewed 14 records, being 57.11% males, aged between 4 and 28 years. The most common form of epilepsy was the focal of a different location and type of cortical malformation was the most common focal cortical dysplasia.

The response obtained in terms of seizure control in 50% of the patients was over 90% with respect to seizure frequency prior to the start of vigabatrin. Only one patient showed clinically decreased visual field and improved with the cessation of treatment.

CONCLUSION. Vigabatrin is an effective and safe treatment for the management of patients with epilepsy secondary to cortical development disorders. Should closely monitor the possible occurrence of adverse effects.

KEY WORDS. Vigabatrin, refractory epilepsy, visual field defects, cortical development disturbances.

(Angélica María Uscátegui Daccarett, Carlos Medina-Malo, Hernán Camilo López Católico, Laura Victoria Guío Mahecha, John Jairo Silvestre Avendaño Use of vigabatrin in the treatment of epilepsy caused by cortical developmental disorders. Acta Neurol Colomb 2010;26:S4-S7).

INTRODUCCIÓN

Es conocido que el vigabatrin es un medicamento potenciador de la acción del GABA en la hendidura sináptica, por su efecto como inhibidor irreversible de la enzima GABA transaminasa (1); su eficacia se ha comprobado principalmente para el manejo del síndrome de West (2), aunque también se ha encontrado utilidad en el manejo de otros tipos de crisis epilépticas (3). Varios estudios muestran que puede existir mayor utilidad cuando la epilepsia es causada por esclerosis tuberosa (4, 5).

Los trastornos del desarrollo cortical son una causa de epilepsia refractaria bastante frecuente, encontrando displasias corticales hasta en el 57% de los estudios de patología pos cirugía de epilepsia extratemporal y el 11% en cirugía del lóbulo temporal en niños, según la serie publicada por la UCLA (6). Estos trastornos se caracterizan por la presencia de neuronas balonadas, dismórficas y citomegálicas ubicadas de forma aberrante entre la sustancia blanca o en capas corticales no correspondientes a este tipo de células, situación que ocurre tanto por desencadenantes ambientales como genéticos, considerándose el resultado de un desarrollo cortical incompleto (6, 7). Desde el punto de vista funcional, existe una disminución de la inhibición neuronal mediada por GABA y un aumento de la excitabilidad mediada por glutamato (7, 8).

Entre las teorías sobre cómo se forman los túberes en la esclerosis tuberosa se ha planteado que existe un desarrollo aberrante de la corteza en un punto específico, asociado a la disminución de la actividad GABAérgica y de la expresión de receptores GABAA (5).

Ayudados en la teoría de que ambas lesiones comparten un origen y una fisiopatología similar, así como en el dato clínico de la adecuada respuesta de algunos pacientes con malformaciones corticales al tratamiento con vigabatrin (9, 10), se busca hacer de esta observación un hallazgo objetivo.

El presente estudio describe una serie de pacientes que recibieron vigabatrin como tratamiento para su epilepsia refractaria secundaria a trastornos del desarrollo cortical, observando la respuesta en cuanto a control de crisis y a la presencia de efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que asistieron a la Liga Central contra la Epilepsia (Bogotá, Colombia) entre los años 2005 a 2008 y recibieron vigabatrin como antiepiléptico pues se les diagnosticó trastorno del desarrollo cortical. De estos pacientes se revisó el tipo de síndrome epiléptico que presentaban y el uso previo de medicaciones, además se cuantificó la respuesta en cuanto a control de crisis y los efectos adversos generados por el tratamiento con vigabatrin. Se utilizó la escala de Barkovick sobre trastornos del desarrollo cortical para la clasificación de los pacientes (11). Con el fin de evaluar el control de crisis se empleó la fórmula propuesta por Eslava (12).

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 14 pacientes, con edades entre 4 y 28 años, 6 eran mujeres (42,9%).

De estos pacientes, 10 se encontraban escolarizados (71,4%).

La edad de aparición de crisis varió entre 0 a 13 años. Los factores de riesgo neurológico hallados en los pacientes son referidos como prenatales en 7 de ellos (50%), perinatales en 10 (71,4%) y posnatales en 6 (42,8%).

La distribución por síndromes epilépticos muestra que el más frecuente fue el de la epilepsia focal sintomática, en 12 pacientes (85,7%), diagnosticándose a 1 con síndrome de Landau Kleffner y a otro con el de Lennox Gastaut. La crisis epiléptica más frecuente fue la focal motora (11 pacientes), seguida por las crisis dialépticas, en 7; mioclonías, en 3; atonías, espasmos y crisis tónicas, en 2; y vegetativas, psíquicas y astáticas, en 1 paciente cada una.

Los tratamientos recibidos previos a vigabatrin fueron: carbamazepina, 10 pacientes (71,4%); valproico, 6; levetiracetam, 4; lamotrigina, 3; clobazam, 3; así como oxcarbazepina, fenobarbital, topiramato, fenitoína, primidona y clobazam. La mayoría de los pacientes se encontraba recibiendo politerapia antes del inicio del vigabatrin.

El patrón electroencefalográfico más comúnmente percibido fue el focal, en 11 pacientes (78,5%).

De los trastornos del desarrollo cortical, el más común fue la displasia cortical focal, en 8 pacientes (57,1%), seguido por el hallazgo de doble corteza, hemimegalencefalia, heterotopia, paquigiria, trastorno de la proliferación y tumor disembrionárico, cada uno encontrado en 1 paciente.

La dosis de vigabatrin utilizada al momento del corte de esta observación estuvo en un rango entre 42-180 mg/kg/día, con una dosis promedio de 108,01 mg/kg/día.

El control de crisis al momento del corte estuvo en un rango entre 0-99,9%, estableciéndose que el 50% de los pacientes lograban un control superior al 90%; en ninguno se presentó aumento de crisis. Al momento del corte el esquema de tratamiento en politerapia estaba en el 42,85% de ellos. Se evidenció mejoría en el neurodesarrollo, asociado al control de crisis epilépticas, en 12 pacientes.

En esta serie de pacientes sólo en un caso se apreció disminución del campo visual, detectado

por los síntomas clínicos descritos, siendo causa de suspensión de la medicación, con lo cual se recuperó rápida y totalmente el defecto. Como control paraclínico se realizaron potenciales evocados visuales en 1 paciente y se hizo valoración oftalmológica cada 6 meses en 8 pacientes (57,1%), sin que en ninguno de los casos se registraran anomalías. No se efectuaron electro-retinogramas.

Se presentaron cambios de conducta en 3 pacientes (21,4%), sin que ninguno requiriera suspensión del tratamiento, valoración por psiquiatría o tratamiento farmacológico; tampoco se registraron casos de aumento del peso.

DISCUSIÓN

Esta serie de casos confirma que los trastornos del desarrollo cortical se relacionan directamente con epilepsias de difícil control y principalmente con la presencia de epilepsias focales, aunque pueden ser la causa de otros tipos de síndromes epilépticos, las cuales pueden estar incluso dentro del grupo de las encefalopatías epilépticas. La epilepsia en estos pacientes inicia temprano y afecta principalmente al grupo pediátrico; probablemente la alta frecuencia de factores de riesgo asociados pueda contribuir al desarrollo de la refractariedad en ellos.

Si bien estos pacientes se comportaban como refractarios al tratamiento farmacológico, lo cual podría facilitar que la introducción de un nuevo medicamento lleve a la falsa idea de un mejor control de su epilepsia, un porcentaje tan alto de control de crisis indica la verdadera efectividad del medicamento. En otros estudios se ha visto menor efectividad en el control de crisis focales asociadas a displasias corticales (13), pero en esta serie, donde la mayoría de los pacientes presentaban epilepsia focal, el control de las crisis epilépticas fue alto. La mejoría en neurodesarrollo también se considera un criterio de buena respuesta al tratamiento, situación evidenciada en el estudio, así como también descrita por otros autores (14, 15).

Llama la atención el haberse descrito la presencia de crisis paradójicas inducidas por vigabatrin, principalmente mioclonías, y aunque hay pacientes que previamente presentaban dichas crisis, en ninguno de los casos éstas aumentaron o se presentaron nuevos tipos de crisis, haciendo considerar que cualquier tipo

de crisis asociada a las displasias corticales es susceptible de tratamiento con vigabatrín; sin embargo, debería manejarse con cuidado en pacientes con presencia de mioclonías, principalmente.

Las dosis utilizadas se encuentran dentro del rango terapéutico e incluso bajas en algunos casos, situación que puede explicar parcialmente el por qué de la escasa frecuencia de efectos adversos.

Sólo se encontró un caso de disminución del campo visual, diagnosticado por la sintomatología del niño. A otros pacientes se les aplicaron los estudios recomendados, sin encontrar anormalidades en ellos. La descripción de alteraciones en el campo visual ha sido más común en adultos y relacionada con dosis acumulada (1, 16). Es posible que la alta frecuencia de niños y dosis bajas de medicación en esta serie explique por qué no fue evidente este efecto adverso en los pacientes.

Preocupa la dificultad encontrada para realizar seguimiento al riesgo de retinopatía a los pacientes (17). Una de las principales dificultades se relaciona con su edad y nivel cognoscitivo, el cual generalmente impide la colaboración para realizar estudios como los de campimetría, potencial evocado visual con patrón de tablero de ajedrez o electroretinograma. Deberá contemplarse la opción de estudio para vigilancia de este efecto adverso.

CONCLUSIONES

El vigabatrín es un medicamento útil en el control de crisis epilépticas secundarias a la presencia de malformaciones corticales y es, en general, bien tolerado. Sin embargo, deben evaluarse otras estrategias para la vigilancia de la retinopatía por vigabatrín. Es posible que la fisiopatología que lleva a este tipo de lesiones a generar epilepsia se vea favorecida por el mecanismo de acción del vigabatrín.

REFERENCIAS

1. **Ben-Menachem E.** Vigabatrin. En E. Wyllie, editor, *The treatment of epilepsy principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:961-968.
2. **Appleton RE, Peters AC, Mumford JP et al.** Randomised, placebo-controlled study of Vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-1633.

3. **Camposano S, Major P, Halpern E, Thiele E.** Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: A retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1186-1191.

4. **Mitchell W, Shah N.** Vigabatrin for Infantile Spasm. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 161-164.

5. **Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R.** Vigabatrin for Tuberous Sclerosis Complex. *Brain & Development* 2001; 23: 649-653.

6. **Cepeda C, André V, Levine M, Salamon N, Miyata H, Vinters H, Mathern G.** Epileptogenesis in Pediatric Cortical Dysplasia: The Dysmature Cerebral Developmental Hypothesis. *Epilepsy and Behavior* 2006; 9: 219-235.

7. **Pang T, Atefy R, Sheen V.** Malformations of Cortical Development. *The Neurologist* 2008; 14: 181-191.

8. **Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L.** Epilepsy and Malformations of the Cerebral Cortex. *Epileptic Disord* 2003; 5 (suppl 2): S9-S26.

9. **Lortie A, Plouin P, Chiron C, Delande O, Dulac O.** Characteristics of Epilepsy in Focal Cortical Dysplasia in Infancy. *Epilepsy Research* 2002; 51: 133-145.

10. **Chau V, Karvelas G, Jacob P, Carmant L.** Early Treatment of Aicardi Syndrome with Vigabatrin can Improve Outcome. *Neurology* 2004; 63: 1756-1757.

11. **Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB.** Classification system for malformations of cortical development. Update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168-78.

12. **Eslava J.** Epilepsias refractarias en adultos, capítulo 10. *Guía neurológica*, No. 2. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2000: 137-150.

13. **Mc Donald D, Najam Y, Keegan M, Whooley M, Madden D.** The Use of Lamotrigine, Vigabatrin and Gabapentin as Add-on therapy in Intractable Epilepsy of Childhood. *Seizure* 2005; 14:112-116.

14. **Jambaque I, Chiron C, Dumas C et al.** Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by Vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000; 38: 151-160.

15. **Guzzeta F, Cioni G, Mercuri E, Fazzi E, Biagioni E, Veggioni P et al.** Neurodevelopmental Evolution of West Syndrome: A two year Prospective Study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2008; (12): 387-397.

16. **Gaily E, Jonsson H, Lappi M.** Visual Field at School – age in children treated with v igabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009; 50(2): 206-219.

17. **Werth R, Schädler G.** Visual Field Loss in Young Children and Mentally Handicapped Adolescents Receiving Vigabatrin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3028-3035.