

Uso clínico de Vigabatrín en epilepsia

Clinical use of vigabatrin in epilepsy

Daniel Nariño, Carolina Ruíz de S.

RESUMEN

El Vigabatrin (VGB) es un medicamento anticonvulsivante cuyo uso en epilepsia se conoce desde hace tres décadas, está indicado en el control de crisis parciales complejas en epilepsias focales refractarias y en espasmos infantiles, especialmente los asociados a Esclerosis tuberosa, pero la descripción de efectos secundarios con la aparición de defectos de los campos visuales (DCV) comenzó a limitar su uso en particular en Estados Unidos y otros países; sin embargo, en Europa, especialmente en el Reino Unido y Francia y en Asia principalmente en Japón, así como en Latinoamérica, se continuó con su formulación, con buenos resultados en cuanto a control de crisis y manejo farmacocinético y se continuó acumulando experiencia en la aparición de efectos adversos especialmente el DCV. En Agosto de 2009, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba su uso en Estados Unidos, como terapia adjunta para el tratamiento de crisis parciales complejas en adultos y en espasmos infantiles. La FDA implementa y recomienda métodos y estrategias de evaluación y control por los posibles efectos secundarios. En este artículo se revisan generalidades sobre las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas, modo de acción, indicaciones en epilepsia y la relevancia de la limitación de su uso por los efectos colaterales en particular en los trastornos de la visión.

PALABRAS CLAVES. Vigabatrín, Crisis parciales complejas, epilepsia refractaria, espasmos infantiles, seguridad, defecto de campos visuales, aprobación FDA.

(Daniel Nariño, Carolina Ruíz de S. Uso clínico de Vigabatrín en epilepsia. Acta Neurol Colomb 2010;26:S8-S17).

SUMMARY

Vigabatrin is an antiepileptic drug, used in epilepsy since three decades ago, is indicated in the treatment of refractory complex partial seizures and infantile spasms, specially associated to tuberous sclerosis, but the Visual Fields Defects (VFD), has limited its use in some countries. Nevertheless in others such as United Kingdom, France, in Asia like Japan and Latinamerica, its use has continue, and now VGB was approved in the USA in August 2009 by the Food and Drug administration (FDA) as adjunctive therapy for the treatment of refractory complex partial seizures in adults and for the infantile spasm. The FDA implemented a Risk Evaluation and Mitigation Strategy to control for the possibility of adverse drug events. In this paper we review generalities, pharmacokinetic and pharmacologic properties and its role like antiepileptic drug, indications according to type of seizures and use limitations due to visual field defects.

KEY WORDS. Vigabatrin, refractory complex partial seizures, infantile spasms, refractory epilepsy, security, visual fields defect, FDA approved.

(Daniel Nariño, Carolina Ruíz de S. Clinical use of vigabatrin in epilepsy. Acta Neurol Colomb 2010;26:S8-S17).

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

Daniel Nariño, MD. Profesor Asociado de Neurología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Laboratorio de Neurofisiología. Hospital Universitario San Ignacio. Clínica de Epilepsia – Programa de Cirugía de Epilepsia. Clínica Palermo. **Carolina Ruiz de S., MD.** Profesora Instructora de Neurología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Neuróloga, Liga Central contra la Epilepsia.

Correo electrónico: dnarino@javeriana.edu.co

INTRODUCCIÓN

Las opciones de tratamiento farmacológico para el control de las epilepsias se han venido expandiendo en las últimas dos décadas. Inicialmente, y hasta finales del siglo XIX, el uso de bromuros era la única alternativa. En 1912 salieron moléculas como el fenobarbital (FBT) y la etosuximida (ETX), y 25 años después hizo su aparición la difenilhidantoína (FHT). El uso de estos tres medicamentos era la única opción para el tratamiento de los pacientes que padecían de epilepsia, y se formulaban de manera más empírica que científica, sin importar el tipo de crisis ni de epilepsia, a excepción de la ETX, la cual ha sido eficaz en el manejo de ausencias.

Aproximadamente 15 años después apareció la carbamazepina (CBZ) como otra opción de tratamiento en epilepsias de tipo focal, y en esa época se consideraba que tenía menos efectos secundarios, comparada con las alternativas iniciales.

En la década de los sesenta comenzaron a utilizarse las benzodiazepinas (BZD), especialmente en Europa y Japón, y en los setenta salió al mercado el ácido valproico (AV) como primer medicamento con amplio espectro de acción para el control de varios tipos de crisis epilépticas. Solo hasta 1989 comenzaron a aparecer los llamados anticonvulsivantes de nueva generación, estando entre los primeros el vigabatrín (VGB) y la zonisamida (ZND); el uso de VGB se expandió principalmente en Europa (especialmente el Reino Unido y Francia) y la ZND en Asia (sobre todo en Japón). La llegada de estos nuevos medicamentos inició una nueva era, en la cual los fármacos son sintetizados de manera específica para aumentar la inhibición gabaérgica o disminuir la excitación; el VGB fue diseñado como una sustancia que se liga a la GABA-T presináptica y glial inactivando de manera permanente la enzima y evitando así la degradación de GABA.

Posteriormente llegaron otros medicamentos como la lamotrigina (LMG), estiripentol (STP), oxcarbazepina (OXC), felbamato (FBM), gabapentín (GPT), topiramato (TPM), Tiagabina (TGB), con mecanismos de acción de incremento gabaérgico o de bloqueo de los canales de sodio presinápticos. Con la irrupción de más medicamentos con novedosos mecanismos de acción se ha descubierto que actúan sobre canales de calcio o en aquellos donde se cree que se unen a la proteína presináptica SV2A, como

en el caso del levetiracetam, con el propósito de disminuir las corrientes de calcio.

Otro propósito de la aparición de las nuevas medicaciones anticonvulsivantes ha sido la de sintetizar moléculas cuya farmacocinética interfiera poco con el metabolismo hepático y tengan menor producción de efectos colaterales; dentro de éstas, una de las primeras moléculas con dicha finalidad es VGB, la cual no es eliminada a través de metabolismo hepático sino por vía renal en un 70-80%, sin unirse a las proteínas plasmáticas, brindándole menos interacciones farmacológicas. Por esta misma línea han salido otros medicamentos de pocas interacciones medicamentosas con eliminación renal como el gabapentín, el levetiracetam y la pregabalina.

También, muchos de estos medicamentos tienen eficacia en crisis y epilepsias focales y generalizadas, como la lamotrigina, el topiramato y el levetiracetam.

Por último, durante principios de la década de los noventa se inició el uso de VGB en epilepsias focales refractarias (1-7) y epilepsia con espasmos infantiles (8, 9), con buenos resultados y muy buena tolerancia, pero hacia finales de esta misma década se reportó la aparición de la constricción de los campos visuales con el uso de la medicación y por esta razón se comenzó a limitar su uso (10-12). En este artículo revisamos generalidades sobre las propiedades farmacológicas y la farmacocinética del VGB, sus indicaciones en epilepsia y la relevancia para la limitación de su uso por los efectos colaterales, en particular en los trastornos de la visión.

HISTORIA DEL MEDICAMENTO

La molécula de VGB fue creada en 1977, dirigida a ser un análogo del GABA. En 1980 se iniciaron estudios fase I en animales que identificaron la presencia de edema intramielínico, motivo por el cual fueron suspendidos a mediados de la década de los ochenta. En 1994 el laboratorio Marion Merrell Dow, el cual se conoce actualmente como Sanofi Aventis, retomó los estudios para demostrar la eficacia en pacientes con crisis parciales complejas (13) y su perfil de seguridad, siendo presentado a la Food and Drug Administration (FDA), que aprobó continuar las investigaciones. Sin embargo, en 1997 empezaron a reportarse los efectos adversos con alteración y

defecto de los campos visuales (DCV) asociados al uso de VGB (10), haciendo que la FDA suspendiera nuevamente los estudios para su uso en Estados Unidos, pero el medicamento continuó utilizándose en Europa, Asia y América Latina, en alrededor de 50 países, con especial indicación en espasmos infantiles; VGB fue aprobado por primera vez en el Reino Unido en 1989, y allí actualmente la usan aproximadamente un millón y medio de pacientes (14). En Colombia, desde el año 1994, tiene aprobación por parte del Invima para su prescripción en epilepsia de difícil control y en espasmos infantiles.

En el año 2007 estudios dirigidos por el comité supervisor de medicamentos del sistema central y periférico de la FDA llevaron a proponer en enero de 2009 reconsiderar el uso de VGB. El VGB fue aprobado en agosto de 2009 a través de dos comités supervisores de salud (15, 16) que lo recomiendan como terapia adjunta para el tratamiento de crisis focales sintomáticas o probablemente sintomáticas refractarias al tratamiento médico (17).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

EL VGB es un análogo estructural del ácido gama- amino butírico (GABA), el cual inhibe de manera irreversible la GABA-transaminasa (GABA-t) (Figura 1a), que es la enzima responsable para el catabolismo del GABA incrementando la concentración de GABA en el cerebro y produciendo efectos prolongados. VGB fue aprobado inicialmente en 1989 como terapia coadyuvante en adultos para epilepsia refractaria, especialmente en epilepsias focales (Figura 1b).

La síntesis del GABA ocurre por la transaminación del alfa- cetoglutarato, el cual es un intermedia-

rio en el ciclo del citrato al glutamato, convirtiéndolo entonces a través de la descarboxilasa glutamato en GABA. Las vesículas del GABA en la región presináptica son llevadas y liberadas en el espacio sináptico después de que la neurona es despolarizada (Figura 2). EL GABA libre se une a la membrana postsináptica y en ella activa varios receptores GABA tanto ionotrópicos como metabotrópicos, produciendo inhibición de la neurona postsináptica y regulando de manera directa o indirecta el flujo iónico.

El GABA libre es, entonces, rápidamente removido de la hendidura sináptica por células gliales presinápticas y postsinápticas, catabolizándolo a través de la GABA-t a succinil semialdehído, el cual reingresa al ciclo del citrato (14).

En conclusión, el VGB específicamente afecta el sistema GABA a través de inhibición de la GABA-t, elevando así las concentraciones de GABA e incrementando la disponibilidad del GABA, lo cual lleva a una supresión de la actividad eléctrica, pero esta elevación no se correlaciona directamente con el control de las crisis (14).

El VGB es altamente selectivo y específico por la GABA-t y no afecta directamente otras vías indirectas del sistema GABA.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

VGB se administra por vía oral, alcanzando sus propiedades óptimas, con un perfil farmacocinético diferente al de los medicamentos anticonvulsivantes tradicionales, su absorción no se modifica con los alimentos y se mantiene constante siguiendo dosis múltiples con una farmacocinética lineal; tiene alta solubilidad en agua, permitiendo su rápida absorción,

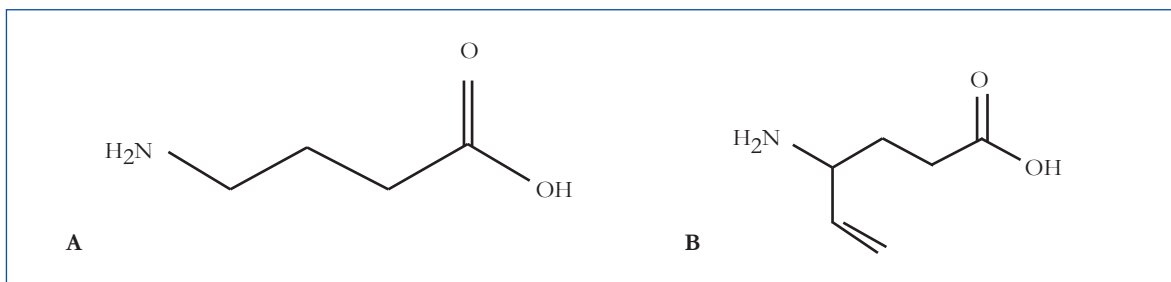


FIGURA 1.

A. ÁCIDO GAMA 4-AMINO BUTÍRICO - GABA. B. VIGABATRÍN (ÁCIDO GAMA-VINYL-GABA, 4-AMINO-5-ENE-HEXÁNICO)

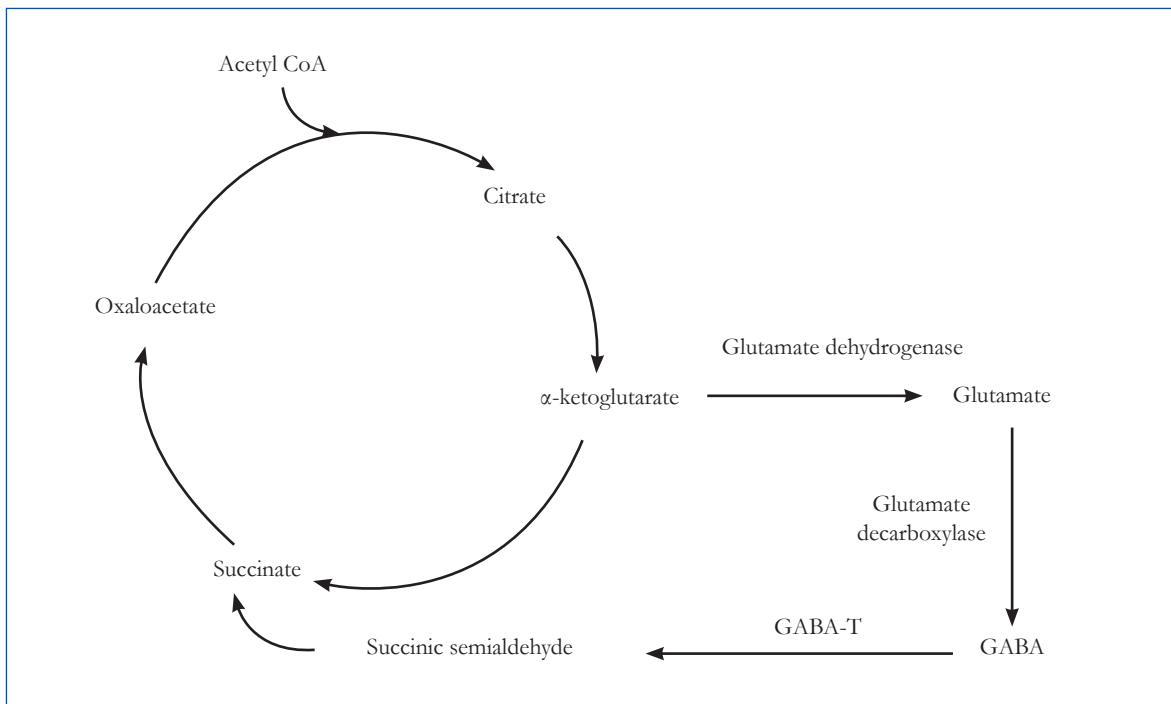


FIGURA 2.

SÍNTESIS BIOQUÍMICA DEL GABA DESDE GLUTAMATO POR LA GLUTAMATO DECARBOXILASA Y LA INACTIVACIÓN A SUCCINIL SEMIALDEHÍDO POR LA GABA TRANSAMINASA. (TOMADO DE EXPERT OPINION PHARMACOTHER, 2009) (14).

con el nivel pico entre 1 y 2 horas después de su administración oral con concentraciones máximas en el SNC a las 3 horas, siendo el 10-15% de las observadas en plasma. La molécula se distribuye en la sangre con un volumen de distribución de 0,8 a 1,0 litros por kilogramo, prácticamente sin ligarse a las proteínas. Su bajo peso molecular y su alta solubilidad acuosa también contribuyen a que se elimine casi en su totalidad por vía renal.

Aproximadamente un 80% de la dosis es eliminada sin cambios en la orina dentro de 24 horas con menos del 5% de la dosis en forma de metabolitos. La eliminación del medicamento no es dosis-dependiente y la vida media en plasma es de aproximadamente 7 horas en humanos (14, 18, 19).

En la población pediátrica la eliminación es más rápida especialmente en los neonatos, lo cual indica dosis más elevadas que en los adultos. En paciente adultos mayores y en aquellos con función gástrica alterada pueden observarse bajos niveles plasmáticos como resultado de vaciamiento gástrico retardado. En pacientes con compromiso renal se incrementa el

riesgo de desarrollar toxicidad a VGB por disminución en la eliminación de la medicación (20, 21).

Con respecto a las interacciones con otros medicamentos anticonvulsivantes se encuentran pocas, pero se ha observado disminución de los niveles séricos de FNT y pentobarbital, y puede aumentar la eliminación renal de la CBZ.

DOSIS TECHO

Algunos pacientes con epilepsias focales pueden tener control de crisis con dosis tan bajas como 1 gramo al día, mientras en otros puede no observarse respuesta con dosis mayores a 3 gramos, e incluso pueden exacerbar las crisis cuando esta dosis se excede, sugiriendo el poder existir una dosis techo por encima de la cual no habrá respuesta al tratamiento, o incluso puede llegar a empeorar las crisis. Así mismo, en algunos estudios a largo plazo de seguimiento con VGB durante 1 a 5 años reportan pérdida de la eficacia en un 10-30% en los pacientes que previamente venían controlados. Todo esto se

observa de manera individual, por lo que la titulación y seguimiento deberán hacerse de manera cuidadosa, evaluando la respuesta clínica (22).

EFICACIA CLÍNICA

El VGB se aprobó en varios países para ser utilizado como medicación coadyuvante en epilepsia focales que tengan especialmente crisis parciales complejas (crisis autolimitadas focales discognitivas) (23), o de difícil tratamiento médico y en espasmos infantiles (síndrome de West), en especial cuando está asociado con esclerosis tuberosa (8, 24). Esta última indicación ha hecho que la molécula sea utilizada en población pediátrica con epilepsias focales refractarias sintomáticas al trastorno del desarrollo cortical.

Población adulta

Su indicación en epilepsias focales refractarias fue evaluada en múltiples estudios (25); el primero de éstos fue un análisis clínico de placebo controlado con 3 gramos de VGB en adición a otros medicamentos anticonvulsivantes; los pacientes debían estar en tratamiento con CBZ o FNT; tenía tres segmentos, cada uno de 12 semanas: uno basal, otro de titulación con aleatorización a placebo o medicamento hasta llevarlo a 3 gramos al día al final de este segmento, y un tercer segmento de 8 semanas para observar la eficacia sobre la disminución del número de crisis por mes. En general la mediana de disminución de crisis para VGB fue de 39,5 frente a 7,5 para el grupo que tomaba placebo ($p > 0.001$). El número promedio de días de crisis fue de 2,2 ante 0,5 para placebo con una ($p = 0,0024$) y el 50% de reducción promedio mensual de crisis se logró en 40 pacientes recibiendo VGB, llegando al final del estudio 5 pacientes libres de crisis. El rango de edad estaba entre 18 y 60 años que tenían crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria, 92 pacientes recibieron VGB y 90 placebo (26).

Un segundo estudio fue el conducido por Dean y colaboradores (27). Se trató de un protocolo controlado con placebo, análisis de dosis-respuesta utilizando VGB en pacientes con crisis parciales complejas no controladas, tomando uno o dos medicamentos anticonvulsivantes con crisis parciales

complejas no controladas. Este estudio también se dividió en tres segmentos: el primero, de 12 semanas de evaluación pretratamiento, al segundo lo constituyó una fase de titulación de 12 semanas, y el tercer segmento fue una fase de mantenimiento de 12 semanas; el rango de dosis de VGB incluyó 1,3 a 6 gramos al día en dosis divididas, administradas a pacientes en un rango de edad de 18 a 60 años, incluyendo a 149 pacientes que previamente estaban tomando CBZ o FNT. El número de crisis presentadas al finalizar el primer segmento fue comparado con la frecuencia de crisis en 28 días durante las últimas 8 semanas del segmento final del estudio, como medida de eficacia primaria. El grupo que recibía un gramo de VGB tuvo una disminución promedio de frecuencia de crisis de 0,8 ($p = 0,2$ frente a placebo). Quienes recibieron de 3 a 6 gramos de VGB tuvieron una disminución de 4,3 y 4,5 crisis, respectivamente ($p < 0,001$ frente a placebo para ambos). El éxito terapéutico (definido como una reducción igual o mayor al 50% de una frecuencia de crisis) se logró en 51 pacientes tomando 3 gramos y en 54 pacientes tomando 6 gramos de VGB ($p < 0,001$ frente a placebo). En el grupo que recibió un gramo al día el éxito terapéutico se logró en 24 pacientes (27).

Una revisión Cochrane sobre el uso de VGB en pacientes con epilepsia focal refractaria, en donde se evaluaron 11 estudios aleatorizados, doble ciego placebo controlados (en los cuales están incluidos los 2 estudios mencionados anteriormente), el número total de pacientes incluidos fue de 755. Los datos evaluados indicaron consistentemente que VGB disminuyó en general la frecuencia de crisis, pero la eficacia a largo plazo no pudo ser determinada, además se observa que el pronóstico en calidad de vida entre placebo y VGB no tuvo diferencias (21).

Población pediátrica: uso en espasmos infantiles

Se resaltan tres estudios en espasmos infantiles; el primero es el de Chiron, Dulac y cols., de 1991 (8), realizado en pacientes con espasmos infantiles y esclerosis tuberosa y diseñado para comparar VGB frente a hidrocortisona; en él, se aleatorizaron 22 pacientes con VGB 150 mg/kg/día o hidrocortisona (HCT) 15 mg/kg/día durante 1 mes. La medida de desenlace primario fue el estado libre de espasmos infantiles, y los que no respondieron fueron cruzados

con el tratamiento alternativo por un mes adicional; VGB demostró ser más eficaz, con 100% de sujetos que lograron el desenlace primario. De los 11 pacientes aleatorizados inicialmente a hidrocortisona, 5 estaban libres de espasmos después de un mes ($p < 0,01$); los 6 pacientes restantes que no respondieron a la terapia fueron cruzados para usar VGB. El tiempo de respuesta promedio con VGB fue de 4 días, comparado con 12,8 día con hidrocortisona ($p = 0,058$).

La revisión Cochrane de VGB para espasmos infantiles son en su mayoría estudios abiertos prospectivos o retrospectivos; es de anotar que la mayoría de los tratamientos hormonales (ACHT) tienden a controlar los espasmos más rápidamente que VGB, aunque la investigación de Chiron indica que VGB lo hace más rápidamente; sin embargo, a largo plazo se desconoce cuál de los dos grupos de medicaciones dan un mejor pronóstico, aunque la respuesta en paciente con esclerosis tuberosa fue sólida, sugiriendo que probablemente podría considerarse el medicamento de elección en pacientes con esta condición (8, 24, 28).

Appleton y cols. evaluaron a VGB como monoterapia inicial en pacientes con espasmos infantiles recién diagnosticados, siendo aleatorizados a recibir placebo ($n = 18$) o tratamiento activo ($n = 16$) a dosis entre 50 a 150 mg/kg/día, con un periodo basal de dos a tres días dependiendo de si presentaban espasmos aislados o en salvas. Posteriormente hubo un seguimiento por 5 días, durante los cuales los pacientes recibían medicación en forma ciega, y por último, una fase abierta con 24 semanas de seguimiento. La medida primaria de desenlace era el cambio de porcentaje promedio del número de espasmos comparando la frecuencia del número de espasmos en la medición basal al día final de la fase ciega. La reducción de la frecuencia de espasmos fue de 77,9% en el grupo de VGB y de 25,9% en los de placebo ($p = 0,020$), y cuando se evaluaron en un periodo de 24 horas, la mayoría de los pacientes que recibían VGB cesaron los espasmos, comparado con el grupo placebo (28, 29).

Elttermann, en el 2001 (29, 30), en un grupo de estudio de espasmos infantiles con VGB (VISSG), trató 221 lactantes con bajas dosis de vigabatrín (18-36 mg/kg/día) o a dosis altas (100-148 mg/kg/día) durante 14 a 21 días; ninguno de los pacientes

recibió ACHT, corticoides, AV, FBM o cualquier medicamento en investigación, durante la fase de aleatorización. Se tomó como medida de desenlace primaria la proporción de quienes lograron estar libres de espasmos, por 7 días consecutivos, con un inicio de control de crisis dentro de los primeros 14 días de tratamiento. La medida de desenlace fue confirmada por evaluación clínica y video EEG continua dentro de los 3 primeros días después de estar libres de crisis, pero esta medida no se cumplió para todos los pacientes y se evaluó como falla de tratamiento. Aun así, un mayor grupo de pacientes, de los tratados con dosis elevadas, logró mejor control de crisis, en comparación con el grupo de bajas dosis (16% frente a 7% respectivamente, $p = 0,0375$). Los pacientes continuaron en seguimiento durante 3 meses, demostrándose un mejor control de crisis en el grupo tratado con altas dosis, así: 30% a las 2 semanas, 43% a las 4 semanas, 51% a los 2 meses y 58% a los 3 meses, mientras que en el grupo de bajas dosis la proporción de respuesta fue menor: 13%, 21%, 33% y 44% en los mismos tiempos.

Al evaluar la eficacia de VGB teniendo en cuenta la etiología se halló una mejor respuesta en el grupo de esclerosis tuberosa (ET), 74%; 72% en el grupo de probablemente sintomática, y 50% en el de los sintomáticos.

SEGURIDAD Y TOLERANCIA

Los síntomas adversos más frecuentes en la mayoría de los estudios realizados fueron somnolencia, vértigo y fatiga; en la revisión Cochrane (20) reportan además ataxia, insomnio, irritabilidad; y en infantes se presentaron insomnio, irritabilidad y —menos frecuentemente— agitación psicomotora, hiperactividad e hipertonia axial (21, 31). En menos del 1% de los pacientes se manifestaron trastornos psicóticos o alucinaciones (32) que pueden evitarse con una lenta titulación de dosis, reduciendo ésta, o con administración de medicamentos antipsicóticos; si la psicosis persiste a pesar de estas medidas, debe suspenderse la medicación. No se apreciaron anomalías significativas en los exámenes de rutina, cambios en el ánimo o mayores trastornos cognoscitivos.

En las imágenes de resonancia se reportaron anomalías durante los estudios clínicos y pre-

clínicos, y en el estudio de Pearl y cols. (33) 8 de 22 pacientes presentaron anomalías en la resonancia dadas por hiperintensidades en T2 localizadas en ganglios basales, tálamo, comisura anterior del cuerpo calloso, mesencéfalo, consistentes en edema citotóxico, reversible luego de la suspensión del medicamento (34); todos los pacientes con estas anomalías estaban siendo tratados para espasmos infantiles, lo cual indicaba que los lactantes tienen mayor riesgo de presentar edema.

Después de los reportes iniciales de los DCV por Eke y cols. en el año 1997 (10) se empezaron a publicar otros sobre el mismo trastorno, llevando a que la FDA suspendiera el proceso de aprobación de VGB y se fuera disminuyendo su uso para el tratamiento de epilepsia parciales especialmente en adultos.

Aunque los mecanismos por los cuales VGB causa recorte de los campos visuales son aún desconocidos, algunos estudios sugieren que VGB ocasiona un defecto en el funcionamiento de la retina en general más que un daño de las capas profundas de ésta (12).

Los defectos visuales más frecuentemente señalados en la campimetría son: constricción concéntrica, recorte binasal, escotoma arqueado, escotomas en manchas, hemianopsias homónimas incompletas y recortes irregulares sin patrón definido (12). Los defectos pueden ser de leves a severos, y los pacientes, de manera compensatoria, usan movimientos oculares e inclinaciones de la cabeza para compensar sus alteraciones visuales. Se menciona que el reporte tardío de los síntomas está en relación con ser ellos poco detectables por el paciente y el encontrarse la mayoría de pacientes tratados en el grupo de población lactante.

En general la agudeza visual está conservada. No se ha definido aún un método de detección temprana el cual permita identificar de manera precoz una posible alteración de los campos visuales, así que la recomendación es realizar campimetría visual computarizada después de 3 a 6 meses de iniciado el medicamento o antes si hay presencia de algún signo clínico de trastorno visual, y luego continuar seguimiento cada 6 meses. En lactantes y preescolares se utiliza la electroretinografía. No se ha establecido la utilidad del uso de potenciales evocados visuales (10, 12).

Un estudio polaco de Sabaniec y cols., en el 2005 (35), cita que el defecto visual ocurre por el efecto gabaérgico incrementado por el VGB, como un neurotransmisor inhibitorio establecido en la retina de los vertebrados, presente en las células interplexiformes y en la retina horizontal, así como también en varios tipos de células amacrin. Existen reportes sugiriendo que estos pacientes pueden recuperar su función a pesar de aparentemente tener daño permanente de las células retinianas. Aunque en un inicio se reportó que los DCV visual atribuido a VGB eran irreversibles (36, 37) cada vez se cuenta con más reportes evidenciando que esta condición puede tratarse de un defecto funcional reversible tanto en población adulta (38-41) como en niños (42, 43), y en particular es mejor en pacientes jóvenes, en quienes el sistema neuronal retiniano posee mayor plasticidad. También existe controversia sobre si hay relación entre la dosis diaria, el tiempo de uso y la dosis acumulativa, pero generalmente se determina después de algunos años de su administración (44).

Se reporta a lo largo de todos los estudios prevalencia en un 25-50% de todos los pacientes adultos, mientras que en niños ocurre entre 15-30% (14), y la forma de detectar el defecto puede ser un reto en pacientes de 9 años de edad o mayores. Se debe explorar mediante campimetría visual estática o cinética; al parecer es más sensible la campimetría estática expuesta en el estudio abierto observacional multicéntrico-prospectivo en Francia, donde se incluyeron 563 pacientes, encontrándose defectos del campo visual en un 30% en el rango de 8 a 12 años y en el grupo de mayores de 12 años cercano a un 41%; además parece haber relación no sólo con la edad sino también con el tiempo de uso, y en menor grado podría existir relación con la dosis y el género, viéndose mayor incidencia en el masculino (45). En niños menores y en lactantes las anomalías pueden ser detectadas con dos electroretinografías consecutivas. No es posible predecir qué pacientes van a desarrollar DCV; en los adultos los cambios más tempranos se han evidenciado después de 9 meses del inicio del tratamiento; en niños, después de 11 meses, y en promedio los cambios han sido notados tanto en adultos como en niños tras 5 a 6 años de uso de VGB.

Por otro lado, no se ha establecido por cuánto tiempo se debe dar la medicación para prevenir el

defecto de campo visual en pacientes tratados por espasmos infantiles. Dulac en su comentario editorial informa que al suspender la medicación en pacientes controlados podrían recaer en sus crisis y al reiniciar el medicamento el control ya no sería adecuado (46).

El uso de la medicación en los espasmos infantiles está más indicado, pues el riesgo de persistir el espasmo y el daño cognoscitivo es más relevante que el derivado de DCV. En los adultos este riesgo debe evaluarse con mayor precaución en pacientes tratados para crisis parciales complejas dentro de una epilepsia focal, por lo cual el uso de la medicación deberá reservarse para casos de epilepsia focal refractaria como mediación coadyuvante.

Aprobación de la FDA y cartas de aprobación de FDA

A partir de las últimas revisiones sobre VGB como el Update de vigabatrín del 2008 realizado por Willmore y cols. (19), la revisión Cochrane realizada por Karla y cols. (21) y Expert Opinion on phrarmaco-therapy por Toman y Faulkner en 2009 (14), entre otras, en agosto 18 de 2009 la FDA aprobó el uso de la medicación en Estados Unidos en epilepsias focales refractarias como medicación coadyuvante y en espasmos infantiles en mono o politerapia.

Teniendo en cuenta que en la evaluación de diversas revisiones se estableció la presencia de DCV, en promedio, en los adultos, del 25% al 50%, en niños en un 15% y retiniano en un 15-31%; y la aparición del DCV en adultos es mayor a los 9 meses de uso de la medicación, con un periodo promedio de exposición de 4,8 años, y en niños a los 11 meses con exposición de 5,5 años y defecto retiniano a los 3,3 meses (17), se hacen las siguientes recomendaciones, que podrían ser acogidas en nuestro medio para el uso de la medicación:

- Evaluación cognitiva previa y de campo visual adecuada para la edad.
- En niños se recomiendan controles cada 3 meses durante 18 meses, y luego cada 6 meses.
- En adultos, controles cada 6 meses.
- Considerar riesgo/beneficio para el uso de la medicación.

- La respuesta se observa a las primeras 12 semanas, por lo cual, si no se consigue el efecto terapéutico, se recomienda suspender la medicación antes de llegar al tiempo de aparición de DCV (2-3 meses).
- Si hay respuesta adecuada, realizar seguimiento y controles.

CONCLUSIÓN

La VGB fue una de las primeras moléculas en salir para el tratamiento de la epilepsia en los medicamentos anticonvulsivantes llamados de nueva generación, se diseñó con un mecanismo de acción que incrementara los niveles de GABA en el sistema nervioso central, su farmacocinética es muy buena pues no es eliminada por vía hepática, no se une a proteínas, se puede observar respuesta terapéutica a corto plazo, es muy útil en el tratamiento de epilepsias focales refractarias —en especial con crisis focales autolimitadas discognitivas (crisis parciales complejas) y en el tratamiento de epilepsias con espasmos infantiles en la lactancia, muy particularmente en los casos asociados a esclerosis tuberosa, hecho por el cual también es recomendada en epilepsias severas cuya etiología pudiera corresponder a un trastorno del desarrollo cortical. Casi después de una década de estar en uso se comenzaron a reportar DCV como efecto secundario, por lo cual se disminuyó su uso; sin embargo, este defecto se reporta en alrededor de un 30% a 40% al parecer dependiendo del tiempo de exposición a la medicación de dosis diaria y la dosis acumulativa, por lo que deberá sopesarse su aplicación clínica y beneficio frente al efecto colateral.

A partir de agosto del año 2009 fue aprobada por la FDA en Estados Unidos.

VGB es un medicamento que puede ser utilizado con muy buena potencia anticonvulsivante en las indicaciones señaladas siempre y cuando se tenga en cuenta el seguimiento adecuado y la evaluación riesgo-beneficio.

REFERENCIAS

1. Gram L, Blatt Lyon B, Dam M. Gamma-vinyl-GABA: a single-blind- trial in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 34-39.

2. **Schechter PJ, Hanke NF, Gove J et al.** Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl-GABA in patients with epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 182-186.
3. **Gram L, Klosterskov P, Dam M.** Gamma-vinyl-GABA: a double-blind placebo-controlled trial in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1985; 17: 262-266.
4. **Schechter PJ.** Vigabatrin. In Meldrum BS, Porter RJ, editors, *Current problems in epilepsy: New anti-convulsant drugs*. London: Libby, 1986; (4): 265-275.
5. **Richens A, Levy RH, Dreifuss FE et al.** Potential antiepileptic drugs: vigabatrin. *Antiepileptic drugs*. Raven Press 1989; 937-946.
6. **Reynolds HE.** Vigabatrin rational treatment for chronic epilepsy. *Br Med J* 1990; 300: 277-278.
7. **Reynolds EH, Ring HA, Farr IN, Heller AJ, Elwes RDC.** Open, Double-Blind and Long-Term Study of Vigabatrin in Chronic Epilepsy. *Vigabatrin. Epilepsia* 1991; 32(4): 530-538.
8. **Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J.** Therapeutic Trial of Vigabatrin in refractory Infantile spasms. *Journal of Child Neurology* 1991; 6(Supl 2): 52-58.
9. **Gram L, Sabers A, Dulac O.** Tratamiento de epilepsias pediátricas con Gamma-Vinil-Gaba (Vigabatrin). *Epilepsia* 1992; 33(Supl.5): 526-529.
10. **Eke T, Talbot JF, Lawden MC.** Severe persistent visual field constriction associated with Vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181.
11. **Wild JM, Martínez C, Reinshagen G, Harding GFA.** Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia* 1999; 40(12): 1784-1794.
12. **Lawden MC, Eke T, Degg C, Harding GFA, Wild JM.** Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 716-722.
13. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
14. **Tolman J, Faulkner M.** Vigabatrin: a comprehensive review of drug properties including clinical updates following recent FDA approval. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(18): 3077-3089.
15. **Ovation Pharmaceuticals, INC.** Sabril (Vigabatrin) Advisory Committee briefing document. Peripheral and Central Nervous System Advisory Committee 2008: 197.
16. **Department of Health & Human Services.** NDA 20-427. Robert Temple, Office Director, Office of Drug Evaluation I. Center for Drug evaluation and Research; 2009.
17. **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.** Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
18. **Grant SM, Heel RC.** Vigabatrin: a review off its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* 1991; 41: 889-926.
19. **Willmore L, Abelson M, Ben-Menachem E, Pellock J, Donald Shields W.** Vigabatrin: 2008 Update. *Epilepsia* 2009; 50(2):163-173.
20. **Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marzon AG.** Vigabatrin for refractory partial epilepsy. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. Issue 3].
21. **Karla H, Mellissa M, Jane H, Anthony M.** Vigabatrin for Refractory partial Epilepsy. [Cochrane database of Sistematic Reviews 2009, Issue 3].
22. **McKee PJ, Blacklaw J, Friel E, Thompson G, Gillham RA, Brodie MJ.** Adjuvant Vigabatrin in efractory Epilepsy: A Ceiling to Efective Dosage in Individual Patients? *Epilepsia* 1993; 34(5): 937-943.
23. **Engel J Jr.** Report of the ILAE. Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1558-1568.
24. **Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al.** Roandomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389-395.
25. **Guberman A, Bruni J and the Canadian Vigabatrin Study Group.** Long-term open multicentre, add on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. *Seizure* 2000; 9:112-118.
26. **French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N and the Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort.** A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Neurology* 1996; 46: 54-61.
27. **Dean C, Mosier M, Penry K.** Dose-Response Study of Vigabatrin as Add-on Therapy in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures. *Epilepsia* 1999; 40(1): 74-82.
28. **Appleton RE, Peters ACB, Mundford JP, Shaw DE.** Randomized, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-33.
29. **Beyenbiurg S, Stavem K, Schmidt D.** Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51(1): 7-26.
30. **Elterman RD, Shields WD, Masfield KS et al.** Randomized trial of Vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-21.
31. **Ovation pharmaceutical, Inc.** 2007 a (Data on file). Sabril (Vigabatrin). Table safety update NDA 20-427. December 28, 2007.

-
32. **Ylinen R, Kalvanein PJ, Rieckinnen SR.** Eficacia a largo plazo y efectos cognoscitivos del vigabatrin. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995; Suppl. 162: 47-50.
33. **Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP et al.** Cerebral MRI abnormalities associates with Vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2009; 50(2): 184-94.
34. **Wheless JW, Carmant L, Bebin M, Conry JA, Chiron C, Elterman RD, Frost M et al.** Magnetic Resonance Imaging Abnormalities Associated with Vigabatrin in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(2): 195-205.
35. **Sabaniec W, Kulak W, Strzelecka J, Smigielska-Kuszia J, Bockowski L.** A comparative study of vigabatrin vs carbamazepina in monotherapy of newly diagnosed partial seizures in children. *Pharmacological Reports* 2005; 57: 646-653.
36. **Schmit T, Ruther K, Jokiel B, Pfeiffer S, Tiel-Wilck K, Schmitz B.** Is visual field constriction in epilepsy patients treated with vigabatrin reversible? *J Neurol* 2002; 249: 1066-71.
37. **Bruni J, Guberman A, Vachin L.** Desforges and The Canadian Vigabatrin Study Group. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Seizure* 2000; 9: 224-232
38. **Johnson MA, Krauss GL, Miller NR, Medura M, Paul SR.** Visual Funtion loss from vigabatrin: effect of stopping the drug. *Neurology* 2000; 55: 40-5.
39. **Krakow K, Polizzi G, Riordan-Eva P, Holder G, MacLeod WN, Fish DR.** Recovery of visual constriction following discontinuation of vigabatrin. *Seizure* 2000; 9: 287-90.
40. **Fledelius HC.** Vigabatrin associated visual field constriction in a longitudinal series. Reversibility suggested after drug withdrawal. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 41-46.
41. **Versino M, Veggiotti P.** Reversibility of Vigabatrin induced visual field defect. *Lancet* 1999; 354: 486.
42. **Giordano L, Valseriati D, Vignoli A, Morescalchi F, Gandolfo E.** Another case of resersibility of visual-defect induced by vigabatrin monotherapy: is young age a favorable factor? *Neurol Sci* 2000; 21: 185-186.
43. **Kinirons P, Cacvalleri GL, O'Rourke D, Doherty CP, Reid I, Logan P, Liggan B et al.** Vigabatrin retinopathy in an Irish Cohort: Lack of Correlation with Dose. *Epilepsia* 2006, 47(2): 311-317.
44. **Jeong You S, Ahn H, Ko T.** Vigabatrin and Visual Field Defects in Pediatric Epilepsy Patients. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 728-732.
45. **Wild J, Anh H, Baulac M, Bursztyn J, Chiron C, Gandolfo E, Safran A et al.** Vigabatrin and Epilepsy: Lessons Learned. *Epilepsia* 2007; 48(7): 1318-1327.
46. **Dulac O.** Severe relapse of epilepsy after Vigabatrin withdrawal: for how long should we treat Symptomatic Infantile Spasms? *Epilepsia*, 2007; 48(3).