

PÉRDIDA DEL CAMPO VISUAL RELACIONADA CON VIGABATRIN (VAVFL, por sus siglas en inglés): LO QUE USTED DEBE SABER

Informe técnico escrito por:
Darcy A. Krueger, MD, PhD
Catedrático Asociado
Pediatria Clínica y Neurología
Clínica de Esclerosis Tuberosa
Children's Hospital de Cincinnati



8737 Colesville Road, Suite 400
Silver Spring, Maryland 20910
800.225.6872 | tscalliance.org

INTRODUCCIÓN

El Vigabatrin se utiliza para tratar crisis convulsivas parciales y espasmos infantiles que son comunes en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC, por sus siglas en inglés). Inicialmente desarrollado en 1975, el vigabatrin potencia la acción de un importante neurotransmisor con propiedades protectoras en el cerebro llamado ácido gamma-aminobutírico (GABA). Los estudios clínicos en humanos iniciaron en 1979 y la primera aprobación reglamentaria ocurrió en el Reino Unido en 1989, seguido por Australia (1993) y Canadá (1994). No fue sino hasta 8 años después de la aprobación inicial que aparecieron los primeros reportes de posible pérdida del campo visual relacionada con vigabatrin (VAVFL).¹ Haciendo referencia a inquietudes relacionadas con la VAVFL, la aprobación en los Estados Unidos por parte de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) fue denegada en 1998. Mientras tanto, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) revisó la evidencia disponible en ese momento y concluyó que los beneficios del tratamiento con vigabatrin superaban el riesgo de VAVFL y, por lo tanto, vigabatrin continuó estando disponible fuera de Estados Unidos a pesar del riesgo de VAVFL. En 2009, vigabatrin finalmente fue aprobado por la FDA para su uso en los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes pediátricos con edades entre un mes y hasta dos años de edad con espasmos infantiles y para el tratamiento de pacientes adultos con crisis complejas parciales fármaco-resistentes o refractarias en pacientes adultos.

Diversos estudios publicados han demostrado la eficacia de vigabatrin para el tratamiento de crisis convulsivas de inicio parcial en el TSC.²⁻⁸ Sin embargo, la preocupación persistente entre pacientes y médicos en relación con el riesgo de VAVFL continúa siendo una barrera importante para el uso generalizado de vigabatrin en Estados Unidos. Se han publicado numerosos estudios desde los reportes originales de la VAVFL en 1997 con el propósito de entender mejor la incidencia, gravedad, tiempo, curso y factores de riesgo que contribuyen. No obstante, grandes diferencias en los resultados de diversos estudios han generado confusión adicional debido a diferencias importantes en el diseño de estudios, tales como la variación en la definición de VAVFL, criterios de inclusión/exclusión de la población de estudio, y metodología de evaluación de la visión.^{9,10} Lo que es aún más importante, la mayoría de estos estudios no evaluó la función visual inicial. Dadas estas diferencias, estimar la incidencia real de VAVFL resulta difícil y los reportes publicados varían desde menos del 1% hasta más del 90%.¹¹ Lo más probable es que la incidencia real se encuentre en algún lugar entre estas.

¿QUÉ ES VAVFL Y CÓMO SE DIAGNOSTICA?

Con frecuencia, la VAVFL se refiere a una variedad de términos, incluyendo constricción de la vista, constricción del campo visual, campo visual estrecho, constricción periférica de campos visuales, pérdida de campo visual periférico, o simplemente pérdida de la visión. Aún cuando algunas personas en ocasiones se refieren a VAVFL como ceguera, esta última descripción es inexacta y errónea. Los pacientes tratados con vigabatrin no quedan ciegos – los objetos que se observan de forma directa (visión central) no se ven afectados y se ven tan claramente como siempre. Más bien,

los pacientes que experimentan VAVFL demuestran una capacidad reducida para ver cosas alrededor de las orillas del campo visual (visión periférica) (Figure 1). Se cree que la causa subyacente de VAVFL es atribuible al daño que ocurre en la capa de fibras de los nervios de la retina en el ojo. El inicio de VAVFL es típicamente gradual y menor, de tal forma que la mayoría de los pacientes afectados no están conscientes de ningún cambio en la visión periférica. Cuando es menor, resulta poco probable que VAVFL tenga algún impacto clínico significativo en las actividades y en la calidad de vida. Pero si la VAVFL es progresiva o significativa, la visión periférica puede verse reducida hasta el punto en que tareas aparentemente fáciles pueden verse negativamente afectadas, tales como inspeccionar un área grande rápidamente para encontrar a una persona u operar un vehículo automotor de forma segura siendo capaz de reaccionar al tráfico o a peatones que se aproximan desde un lado. Una preocupación adicional surge al observar que, en muchos pacientes, la VAVFL persiste aún después de suspender el vigabatrin.



Full Vision Field (Normal)



Visual Field Constriction (Vigabatrin)

Campo Visual Completo (Normal)

Constricción del Campo Visual (Vigabatrin)

Figura 1: Comparación del campo de visión normal con el campo de visión restringido provocado por vigabatrin

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de VAVFL es realizado mediante la evaluación clínica hecha por un neurólogo u oftalmólogo. Es posible que el médico utilice herramientas o pruebas especiales adicionales para detectar o confirmar la presencia de VAVFL, tales como prueba de perimetría automatizada (existen otros tipos de pruebas de perimetría, pero la prueba automatizada es la que se utiliza con mayor frecuencia hoy), electroretinografía (ERG), o tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés). Cada tipo de evaluación tiene ventajas y limitaciones que tanto los pacientes como los médicos deben tomar en consideración al determinar qué pruebas obtener y cómo interpretar los resultados. Resulta de gran utilidad un historial visual al inicio.

La evaluación clínica por el neurólogo u oftalmólogo es la forma más simple y más sencilla de evaluar la VAVFL. Esto implica que el médico presente objetos en la orilla del campo visual y pregunte si el paciente puede verlos (tal como contar dedos poniéndolos en el lado del paciente mientras el paciente mira hacia adelante). Para pacientes que son demasiado jóvenes o que presentan discapacidades cognitivas que impiden su cooperación o la capacidad de responder verbalmente, el médico puede simplemente presentar un objeto o movimiento de forma periférica y ver si el paciente reacciona o voltea hacia el estímulo. Las ventajas de la evaluación clínica son que esta no requiere de ningún equipo especial, puede realizarse a una amplia gama de pacientes, y simula de forma más cercana situaciones típicas que se enfrentarían en la vida diaria. Sin embargo, las desventajas es que es altamente subjetiva y no muy precisa o suficientemente sensible para detectar las etapas tempranas o tipos leves de VAVFL.

En la perimetría automatizada, el paciente descansa su mentón en una placa de descanso ubicada frente a una pantalla curva en la que se proyecta un pequeño círculo de luz en diversos puntos sobre la pantalla, que corresponden a áreas específicas de visión lateral y periférica. Durante la prueba, el paciente debe, fielmente, mirar hacia el frente y también permanecer atento para indicar con precisión cuándo observa el estímulo luminoso. Las ventajas de la perimetría automatizada son que la prueba no es invasora, es relativamente barata y evalúa directamente la función visual. Las desventajas de la perimetría automatizada son que no puede realizarse en pacientes muy jóvenes, con discapacidades cognitivas o autistas/con falta de atención que no pueden proporcionar la cooperación necesaria para obtener resultados confiables. Pueden también existir grados importantes de variabilidad entre un paciente y otro y pruebas de repetición con la perimetría automatizada, lo que significa que los pacientes pueden mostrar un deterioro o mejoría con pruebas repetidas lo cual refleja el grado de familiaridad y cooperación con la prueba y no el reflejo de algún cambio en la visión real. Por lo tanto, cualquier anomalía que sea detectada por medio de la perimetría debe ser demostrada con repetición de pruebas para ser considerada confiable.

La ERG mide las respuestas eléctricas de la retina a destellos o patrones de luz. Un electrodo de registro mide la amplitud y tiempo de la respuesta eléctrica posterior al estímulo luminoso. Las respuestas de una retina normal tienen un rango específico de amplitud y tiempo que puede ser anormal en pacientes con VAVFL. Las ventajas de la ERG son que la prueba es altamente reproducible y puede realizarse independientemente de la edad o capacidad cognitiva. Sin embargo, en pacientes más jóvenes o que no cooperan, puede ser necesaria la sujeción, sedación o

anestesia, ya que dichos pacientes se resisten o se niegan a que se les coloque el electrodo de registro directamente sobre el ojo. La consecuencia indeseada de la sedación o anestesia es que las respuestas de la ERG pueden ser artificialmente reducidas hasta en un 50%.¹² Diversos medicamentos para las crisis convulsivas también pueden impactar de forma negativa los resultados de la ERG. También pueden presentarse respuestas anormales en la ERG debido a lesiones de la retina, tales como hamartomas que son habituales en el TSC y no tienen relación alguna con la VAVFL. Es también importante recordar que los resultados de la ERG son correlativos con la función visual, pero no son una medida directa de la función visual como lo son la evaluación clínica o la prueba de perimetría automatizada. Al igual que con la prueba de perimetría automatizada, cualquier anomalía que se detecte con la perimetría con la ERG debe ser demostrada mediante repetición de pruebas para ser considerada confiable.

La OCT es una nueva tecnología que utiliza luz cercana al infrarrojo para mapear y medir el grosor de capas celulares individuales que forman la retina. Fue inicialmente desarrollada en los años 1990s y está ganando mayor popularidad debido a su facilidad de uso y la reproducibilidad de sus resultados. La obtención de imágenes generalmente toma solo un par de minutos en pacientes que cooperan. A diferencia de la ERG, no existe contacto directo con el ojo del paciente para realizar la prueba. Es menos probable que se requiera sedación para la OCT, pero en caso de ser necesaria, los resultados no se ven afectados. Al igual que en la ERG, una desventaja de la OCT es que los resultados se correlacionan con la función visual pero no miden directamente la función visual. Otra desventaja es que los valores normativos de TSC para pacientes y los parámetros para definir la VAVFL aún están en proceso de ser establecidos debido a la naturaleza relativamente nueva de la OCT.

Independientemente de la metodología utilizada para monitorear el desarrollo de la VAVFL en pacientes tratados con vigabatrin, no hay un consenso en relación a la frecuencia con la que deben realizarse pruebas y/o exámenes de vigilancia. Cuando la FDA aprobó vigabatrin para su uso en Estados Unidos, la aprobación estuvo acompañada por una recomendación de evaluación oftalmológica dentro del primer mes del tratamiento, cada 3 meses a partir de entonces mientras se estuviera recibiendo tratamiento, y por lo menos una evaluación adicional después de haber suspendido el tratamiento. Aún falta evidencia sólida que soporte dichas evaluaciones frecuentes y muchos expertos en TSC recomiendan intervalos mayores, generalmente solo una o dos veces al año, salvo cuando existan preocupaciones o factores de riesgo que justifiquen la evaluación de forma más frecuente.¹³

¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD DE QUE OCURRA VAVFL EN PACIENTES CON TSC QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON VIGABATRIN?

Aún cuando ciertamente ocurre la VAVFL en pacientes tratados con vigabatrin, el índice real de incidencia no se conoce. La razón de esta ambigüedad es que existen diferentes poblaciones de estudio (algunos estudios únicamente evalúan a adultos, mientras otros únicamente evalúan niños), inclusión de enfermedades (pacientes con cualquier causa para sus crisis convulsivas vs. pacientes

sin padecimientos como el TSC), diseño del estudio (retrospectivo vs. prospectivo o transversal), metodología de evaluación (examen clínico vs. perimetría vs. ERG u OCT), y falta de evaluación al inicio. El grado de resultados anormales calificados como VAVFL también puede diferir significativamente entre un estudio y otro. Como resultado, la comparación de resultados de diferentes estudios resulta difícil, si no es que imposible.

Después de que en 1997 se reportó inicialmente VAVFL en 3 pacientes, Wilton *et al.* (1999) analizaron cuestionarios de más de 10,000 pacientes tratados con vigabatrin para estimar la frecuencia de problemas o dificultades relacionadas con la visión que fueron personalmente reportados.¹⁴ Se descubrió que solo 4 pacientes tenían evidencia objetiva de defectos del campo visual. Un estudio de observación de seguimiento que involucró a 4,700 pacientes adicionales, reveló otros 10 casos.¹⁵ En conjunto, estos dos estudios de VAVFL auto-detectada y reportada personalmente identificaron una frecuencia menor al 1%.

Cuando la evaluación oftalmológica formal incluye pruebas de perimetría y/o ERG, la frecuencia estimada de VAVFL es mucho mayor. Kinirons *et al.* proporcionaron una excelente revisión sistemática de estudios previos relacionados con VAVFL involucrando adultos, incluyendo su propia experiencia con 93 pacientes adicionales.¹¹ En total, 23 estudios entre 1999 y 2006 en los que participaron 943 pacientes fueron incluidos. No se calculó ninguna estimación general de VAVFL, pero la frecuencia reportada se encontraron entre 19-92% para los diversos estudios. Plant *et al.* realizaron un meta-análisis similar, pero lo limitaron a estudios con un menor sesgo relativo a la selección. En 16 estudios en los que participaron 790 pacientes en total, la VAVFL estuvo presente en el 34%.¹⁰ Otro gran estudio prospectivo y multi-centros que se publicó recientemente, encontró una frecuencia ligeramente menor (en 398 pacientes mayores de 12 años de edad con evaluaciones oftalmológicas adecuadas, se encontró VAVFL en 26%).¹⁶ Por lo tanto, es más probable que la frecuencia real de VAVFL detectada con pruebas de perimetría dedicada, ERG u OCT se encuentre entre el 25-35% en adultos. Es interesante que, la frecuencia de VAVFL en poblaciones pediátricas parece ser significativamente menor que la que se reporta en adultos. De forma consistente entre múltiples estudios, la frecuencia en niños parece ser cerca de la mitad de la que se reporta para adultos. Por ejemplo, el mismo estudio prospectivo multi-centros de 2009, reveló VAVFL únicamente en el 13% (17/126) de los pacientes menores de 12 años de edad.¹⁶ Otro estudio realizado por Maguire *et al.* reportó defectos en el campo de la visión en el 33% de los sujetos en estudios en los que participaron niños, en comparación con el 55% en adultos.¹⁷ Un análisis retrospectivo más reciente de 160 niños detectó VAVFL únicamente en 11% de los pacientes durante un período de 10 años.¹⁸

Pocos estudios han intentado evaluar el riesgo de VAVFL específicamente para pacientes con TSC. A la fecha, la mayoría de los estudios relacionados con vigabatrin en TSC se han enfocado primordialmente en la eficacia. Sin embargo, dos artículos más recientes reportaron sobre la frecuencia de VAVFL específicamente en pacientes con TSC. Campasano *et al.* evaluaron a 46 pacientes utilizando ERG, pruebas de campo visual, o ambas.³ Entre quienes se sometieron a pruebas con ERG, se descubrió que únicamente 1/20 (5%) tenían respuestas anormales después

de haber recibido tratamiento con vigabatrin durante 1 año. La prueba del campo visual fue anormal en 8/25 (32%), aún cuando en todos los casos, menos en uno, las anomalías se atribuyeron a la implicación de tuberosidades extensivas, resultando en una deficiencia de la visión cortical en lugar de estar relacionada con el tratamiento con vigabatrin. Un segundo estudio realizado por Greiner *et al.* analizó informes oftalmológicos en 63 pacientes con TSC que recibieron tratamiento con una duración promedio de 31 meses.⁸ La mayoría de los pacientes fueron evaluados mediante evaluación realizada por médicos únicamente debido a deficiencias cognitivas que impidieron la evaluación adicional. Mientras que se descubrió que el 49% de los pacientes con TSC presentaban anomalías visuales de un tipo u otro, la gran mayoría estuvo relacionada con el diagnóstico subyacente de TSC y no con el tratamiento con vigabatrin. Se detectaron anomalías con ERG únicamente en uno de cuatro pacientes (25%) en las que la VAVFL no se excluyó completamente como factor contribuyente.

UNA VEZ QUE ES DETECTADA, ¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD DE QUE LA VAVFL SEA GRAVE?

La discrepancia entre trastornos de la visión reportados personalmente y los resultados de pruebas formales vía pruebas de perimetría, ERG u OCT, resalta un factor importante en la consideración del riesgo de VAVFL. La gran mayoría de los pacientes con VAVFL no están conscientes de ningún problema o dificultad ya que el impacto en su funcionamiento diario y actividades habituales, en la mayoría de los casos, es mínimo. Se detectó VAVFL mediante evaluación de la visión, únicamente en el 34%, pero solo el 4% de los mismos pacientes demostraron algún síntoma.¹⁰ Más recientemente, un análisis combinado de 341 pacientes pediátricos y adultos evaluó la gravedad de la constricción del campo de visión detectado mediante pruebas de perimetría y comparó esto con informes de deficiencias funcionales.¹⁹ En general, se detectaron defectos del campo visual en el 72% de los pacientes tratados con vigabatrin en comparación con el 45% de los controles. La frecuencia de constricción moderada o grave del campo de visión, en la que los síntomas pueden ser perceptibles, fue mucho menor (19% y 5%, respectivamente) con únicamente 1-2% en cualquier grupo gravemente afectados (campo visual binocular reducido a 60 grados, o aproximadamente 30% de lo normal). Por lo tanto, los defectos de la visión en la gran mayoría fueron tan leves al grado en que las actividades diarias habituales, incluyendo la obtención de una licencia para conducir, no se verían impactadas. Otros estudios que han observado esto han llegado a conclusiones similares y todos concuerdan en un sentido práctico, que la probabilidad de VAVFL significativa y relevante es menor al 5% y posiblemente menor al 1%.

UNA VEZ QUE ES DETECTADA, ¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD DE QUE LA VAVFL EMPEORE?

Cuando se realizaron inicialmente los primeros reportes de VAVFL en 1997, en ese momento vigabatrin había sido utilizado durante aproximadamente 10 años. El que transcurra una década sin un descubrimiento de esta magnitud no únicamente es indicativo del hecho de que la mayoría de los casos son leves y no detectados por el paciente, sino también resalta otra importante característica

de la VAVFL: el inicio es lento y típicamente es un proceso que toma varios años para desarrollarse. Mientras que existen reportes de casos que sugieren que la VAVFL puede ser detectada en un período tan corto como 3 meses después de haber iniciado el tratamiento, la mayoría de los estudios indican que la mayoría de los casos de VAVFL se desarrollan solo después de un año o más de tratamiento.

Una preocupación habitual es si la VAVFL, una vez que está presente, empeora a lo largo del tiempo. En 41 pacientes adultos que se sometieron a múltiples exámenes oculares mientras continuaban con el tratamiento con vigabatrin durante un promedio de 2 años (rango 0.5-5.6 años), 24 presentaron campos visuales normales tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento.¹¹ De los 17 restantes, la mayoría no mostró progresión de VAVFL; únicamente 4 (24%) pacientes mostraron algún empeoramiento y la mayoría de estos únicamente cambiaron levemente en comparación con el inicio (ningún cambio clínico significativo). En un estudio menor en el que participaron 16 pacientes con seguimiento entre 1.5-3.5 años, únicamente 1 paciente que continuó con el tratamiento con vigabatrin mostró progresión de VAVFL.²⁰ Colectivamente podemos concluir que la mayoría de los pacientes con VAVFL detectable que han decidido continuar el tratamiento con vigabatrin no empeorarán significativamente en el corto plazo. Se sabe mucho menos sobre VAVFL en pacientes que reciben tratamiento con vigabatrin durante períodos más largos, pero un estudio reciente con 14 pacientes tratados con vigabatrin durante 10 años en promedio (rango 8.7-12.3) descubrió que durante el intervalo más de la mitad (8/14) mostró algún grado de empeoramiento, 1 de los cuales es calificado como grave.²¹ Por lo tanto, aún cuando no todos los pacientes con exposición prolongada a vigabatrin sufrirán empeoramiento de VAVFL, aún existe la preocupación de que pueda presentarse un empeoramiento durante períodos más largos de tratamiento.

Los intentos para identificar dosis específicas, períodos de tratamiento, o exposiciones de por vida que suponen el mayor riesgo para pacientes tratados con vigabatrin, han arrojado resultados mezclados. En uno de los análisis más grandes realizados a la fecha, Wild *et al* observaron las diferencias en pacientes con (n=120) y sin (n=404) VAVFL.¹⁶ En la amplia población de edad adulta (promedio 29-33 años), encontraron que era más probable que aquellos con VAVFL fueran tratados con dosis mayores (2200 mg/día) durante un mayor período de tiempo (5 años) al ser comparados con quienes no tenían VAVFL (1200 mg/día y 2 años, respectivamente). En cambio, un estudio en el que participaron 93 pacientes adultos de Irlanda, que fueron tratados con vigabatrin durante un mínimo de 6 meses, descubrió que una dosis máxima diaria de vigabatrin, la duración del tratamiento, o la exposición acumulada de por vida no tendría correlación con la VAVFL.¹¹ Diversos reportes de casos y estudios pequeños respaldan una postura o la otra, incluyendo pacientes tratados durante 5-10 años o más sin VAVFL detectable. Esta información sugiere que la dosis de vigabatrin y la duración del tratamiento pueden ser importantes, pero que, de ninguna forma, estas son definitivas o exclusivas para determinar el riesgo de VAVFL para cada paciente individual. Por ejemplo, un estudio reciente sugiere que la combinación de vigabatrin con medicamentos anticonvulsivos adicionales puede ser un factor de riesgo separado para el desarrollo de VAVFL.¹⁸

UNA VEZ DETECTADA, ¿CUÁL ES LA PROBABILIDAD DE QUE LA VAVFL SEA PERMANENTE?

Una razón citada con mayor frecuencia que conlleva a que los médicos o los padres no consideren o rechacen el tratamiento con vigabatrin es la posibilidad de que la VAVFL, una vez que se encuentra presente, pueda ser permanente. Cuando se reportó por primera vez la VAVFL en 1997, las anomalías en el campo visual aún eran detectables después de más de un año de haber suspendido vigabatrin.¹ Estudios que han evaluado la VAVFL después de la suspensión de vigabatrin apoyan esta conclusión, incluyendo los estudios más grandes realizados por Wild y Kinirons de los que ya hemos hablado. No parece que la VAVFL empeore al suspender el vigabatrin, sino que, al contrario, permanece estable durante un período tal como durante el que los investigadores han continuado con la evaluación, habitualmente entre 1.5-3 años. Sin embargo, diversos reportes de casos y estudios han mostrado excepciones en las que los pacientes con VAVFL demostraron una mejoría después de la suspensión del tratamiento. Esto parece ser particularmente cierto para niños,¹⁰ aún cuando pueden existir explicaciones alternativas para la mejoría que no tengan nada que ver con el vigabatrin o con VAVFL, tales como un pobre desempeño en la evaluación inicial debido a que inicialmente no entendían cómo realizar la prueba o una mayor madurez que a lo largo del tiempo hace que las pruebas sean más confiables y reproducibles.

¿DISMINUYE EL RIESGO DE VAVFL AL SUPLEMENTAR CON TAURINA?

La taurina es un aminoácido que existe naturalmente y que es importante para el desarrollo y función normal de los bastones foto receptores en la retina del ojo. Aún cuando el vínculo entre la taurina y la salud de la retina se estableció en 1975,²² solo recientemente se descubrió que el tratamiento con vigabatrin artificialmente causa deficiencia de taurina en ratones y humanos.²³ Lo que es más importante, es que la degeneración de la retina que se cree similar a la que ocurre en la VAVFL pudiera prevenirse sencillamente al proporcionar suplementos adicionales de taurina en la dieta de ratones en riesgo.^{24, 25} Los suplementos alimenticios con taurina adicional fueron capaces de revertir en gran medida el daño que ya estaba presente como resultado de la deficiencia de taurina en estos modelos animales. Aún falta realizar estudios que demuestren una prevención similar de la VAVFL con suplementos de taurina en humanos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Cualquier tratamiento farmacológico para la epilepsia está relacionado con beneficios esperados y riesgos conocidos. Es en este contexto, al considerar diversas opciones de tratamiento para espasmos infantiles o epilepsia en TSC, el vigabatrin debe evaluarse. No existe duda de que el vigabatrin puede ser muy eficaz para el tratamiento de la epilepsia en pacientes con TSC. Es el tratamiento de primera línea recomendado para espasmos infantiles en esta población,¹³ y con frecuencia es muy eficaz para muchos otros tipos de crisis convulsivas en TSC.^{3, 7, 8} Esto es incluso cierto cuando otros anticonvulsivos actualmente disponibles han sido probados y no han logrado controlar adecuadamente las crisis convulsivas. Aún cuando VAVFL es una preocupación válida, con

frecuencia se insiste demasiado a pesar de evidencia establecida en relación con la eficacia y baja frecuencia de un impacto funcional significativo en la visión. Los médicos y padres también deben considerar las consecuencias de las crisis convulsivas continuas en caso que las opciones alternativas de tratamiento demuestren ser menos eficaces que lo que puede haberse logrado con el vigabatrin. Repetidos estudios han mostrado que el control inadecuado o tardío de las crisis convulsivas, especialmente en los espasmos infantiles, está asociado con un riesgo mucho mayor de resultados negativos a largo plazo, tales como autismo, dificultades cognitivas y epilepsia clínica refractaria.

En este momento hay una variabilidad considerable en los enfoques de la práctica relativos al tratamiento con vigabatrin en pacientes con TSC. Algunos médicos, una vez que se ha determinado el tratamiento con vigabatrin, administran el tratamiento durante un tiempo establecido (es decir, 3 o 6 meses), y posteriormente suspenden el tratamiento incluso cuando las crisis convulsivas se encuentran bien controladas. Con mucha frecuencia, este enfoque inflexible conlleva a la recurrencia de crisis convulsivas y los cursos subsiguientes de medicamentos anticonvulsivos alternativos no proporcionan el mismo nivel de control de crisis convulsivas que se logró anteriormente con vigabatrin. Un mejor enfoque, que siguen muchos especialistas en TSC, es iniciar el tratamiento con vigabatrin de forma temprana después del inicio de una actividad epileptiforme en un EEG o una primera crisis convulsiva y ajustan la dosis en la forma necesaria durante las siguientes semanas.²⁶ Si las crisis convulsivas no responden a las dosis adecuadas, se suspenderá el vigabatrin y se explorarán estrategias alternativas de tratamiento. Pero para aquellos pacientes en los que el vigabatrin demuestra ser eficaz, el tratamiento habitualmente continúa durante otros 1-2 años antes de tratar de abandonarlo. En los pacientes en los que persisten las anomalías en un EEG o cuyos intentos de abandonar el vigabatrin se relacionan con la recurrencia o el empeoramiento de las crisis convulsivas, el tratamiento puede continuarse durante un tiempo mucho mayor, incluso años, en caso de ser necesario.

Al igual que en el período del tratamiento y la dosis, también existe gran variabilidad en las prácticas para monitorear y manejar el riesgo de VAVFL. Cuando la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. aprobó el vigabatrin en 2009, se impuso una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) acompañante, que incluyó evaluaciones obligatorias por parte de un especialista de la visión cada 3 meses. En estas evaluaciones se puede incluir ERG u OCT, pero las mismas no son requeridas. Existe evidencia limitada para sugerir que la realización de evaluaciones cada 3 meses proporciona un beneficio adicional para el paciente en relación con la detección o el manejo de VAVFL. Esto resulta particularmente cierto para pacientes con discapacidades cognitivas o del desarrollo que son muy comunes en el TSC que impiden cualquier prueba confiable de perimetría. En conjunto, estos factores han conllevado a la recomendación reciente, por parte del Grupo Internacional de Consenso sobre TSC (*International TSC Consensus Group*) en 2012 en contra de las evaluaciones oftalmológicas realizadas cada 3 meses.¹³ En lugar de esto, las evaluaciones anuales se consideran más que adecuadas para la mayoría de las personas. Las evaluaciones más frecuentes o detalladas únicamente están indicadas ante la sospecha o identificación de VAVFL. Sin embargo, en Estados Unidos, estas evaluaciones aún

siguen siendo obligatorias cada 3 meses, salvo en el caso de individuos exentos (es decir, si el paciente es ciego, si tiene un padecimiento médico o neurológico que excluya la necesidad de o la capacidad para obtener evaluaciones visuales de forma segura), y en última instancia será este cohorte de pacientes acumulados lo que proporcione la mejor información en relación con la incidencia real de VAVFL.

Aún debe determinarse el papel de los suplementos de taurina para pacientes con epilepsia TSC tratados con vigabatrin. Los estudios a la fecha son preliminares y no proporcionan evidencia directa respecto a que la taurina previene o revierte la VAVFL. Dado que la taurina es natural y ya se encuentra presente en el cuerpo humano y es actualmente un suplemento popular utilizado comúnmente entre los fisicoculturistas sin que haya presentado efectos adversos en dosis altas, pudiera resultar adecuado proporcionar suplementos de taurina mientras se esperan los resultados de dichos estudios. De hecho, es una práctica habitual en nuestra clínica ofrecer suplementos de taurina a nuestros pacientes cuando se inicia el vigabatrin. No está disponible la dosis estándar, así que tratamos a los infantes con 250 mg una vez al día, niños en edad preescolar y escolar con 250 mg dos veces al día, y a los adultos con 500 mg dos veces al día. Sin embargo, los suplementos de taurina no excluyen la necesidad de evaluaciones oftalmológicas continuas.

En conclusión, la preocupación de la VAVFL por sí sola, no debería evitar el tratamiento de espasmos infantiles y otros tipos de crisis convulsivas en pacientes con TSC. Los riesgos y beneficios deben evaluarse cuidadosamente y hablar al respecto con los pacientes/cuidadores cuando se considere iniciar el tratamiento con vigabatrin. El riesgo general de VAVFL significativa es bajo, mucho más bajo que los riesgos relacionados con el control inadecuado o malo de las crisis convulsivas. Muchos padres se han presentado en nuestra clínica argumentando que el riesgo presente y muy real de deficiencia cognitiva a largo plazo y un mal control de las crisis convulsivas debiera superar un riesgo teórico del deterioro leve de la visión periférica. Yo estoy de acuerdo, y el vigabatrin continúa siendo una opción de tratamiento utilizada con frecuencia para nuestros pacientes. Aún cuando la VAVFL continúa siendo una preocupación válida, en este contexto, la VAVFL por sí sola no es una razón válida para negar esta opción de tratamiento potencialmente eficaz cuando esta resulta adecuada para el paciente.

REFERENCIAS CITADAS

1. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997 Jan 18;314(7075):180-1.
(Constricción persistente grave del campo visual asociado con vigabatrin)
2. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2010;14(2):146-9.
(El control temprano de las convulsiones mejora los resultados a largo plazo en niños con el complejo de esclerosis tuberosa)

3. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: A retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia*. 2008;49(7):1186-91.
(Vigabatrin en el tratamiento de la epilepsia infantil: un repaso retrospectivo de expedientes médicos acerca de la eficacia y perfil de seguridad)
4. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010;51(7):1236-41.
(El historial natural de la epilepsia en el complejo de la esclerosis tuberosa)
5. Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Current Opinion in Neurology*. 2006;19(2):119-23.
(Manejo actual de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa)
6. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*. 2001;23(7):649-53.
(Vigabatrin para el complejo de esclerosis tuberosa)
7. Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K, Devinsky O. Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2013 Apr;27(1):118-20.
(Vigabatrin para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes con el complejo de esclerosis tuberosa)
8. Greiner HM, Lynch ER, Fordyce S, et al. Vigabatrin for childhood partial-onset epilepsies. *Pediatric Neurology*. 2012;46(2):83-8.
(Vigabatrin para epilepsia de inicio parcial en la niñez)
9. Pellock JM. Balancing clinical benefits of vigabatrin with its associated risk of vision loss. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2011(192):83-91.
(Balanceando los beneficios clínicos de vigabatrin con su riesgo asociado de pérdida visual)
10. Plant GT, Sergott RC. Understanding and interpreting vision safety issues with vigabatrin therapy. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2011(192):57-71.
(Entendimiento e interpretando asuntos de seguridad de la vista con la terapia de vigabatrin)
11. Kinirons P, Cavalleri GL, O'Rourke D, et al. Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):311-7.
(Retinopatía a resultado de Vigabatrin en un cohorte irlandés: falta de correlación con dosis)
12. Tremblay F, Parkinson JE. Alteration of electroretinographic recordings when performed under sedation or halogenate anesthesia in a pediatric population. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2003 Nov;107(3):271-9.
(Cambios en registros electroretinográficos cuando se realizan bajo sedación o anestesia halogenada en la población pediátrica)

13. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric neurology*. 2013 Oct;49(4):255-65.
(Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia internacional del 2012 sobre el consenso del complejo de esclerosis tuberosa)
14. Wilton LV, Stephens MD, Mann RD. Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999 Oct 30;319(7218):1165-6.
(Defecto de campo visual asociado con vigabatrin: un estudio de observación de cohorte)
15. Wilton LV, Stephens MD, Mann RD. Interim report on the incidence of visual field defects in patients on long term vigabatrin therapy. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1999 Apr;8 Suppl 1:S9-14.
(Informe interino de la incidencia de defectos del campo visual en pacientes con terapia de vigabatrin a largo plazo)
16. Wild JM, Chiron C, Ahn H, et al. Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin: final results from an open-label, observational, multicentre study. *CNS Drugs*. 2009 Nov;23(11):965-82.
(Pérdida de campo visual en pacientes con epilepsia parcial refractaria tratados con vigabatrin: resultados más recientes de un estudio multicentro, de observación, de etiqueta abierta)
17. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2423-31.
(frecuencia de pérdida de campo visual después de exposición a terapia con vigabatrin: un repaso sistemático)
18. McCoy B, Wright T, Weiss S, Go C, Westall CA. Electroretinogram changes in a pediatric population with epilepsy: is vigabatrin acting alone? *J Child Neurol*. 2011 Jun;26(6):729-33.
(Cambios en el electroretinograma en la población pediátrica con epilepsia)
19. Sergott R, JW W, Smith M, et al. Evidence-based review of recommendations for visual function testing in patients treated with vigabatrin. *Neuro-ophthalmology*. 2010;34(1):20-35.
(Repaso basado en evidencia de las recomendaciones para pruebas de función visual en pacientes tratados con vigabatrin)
20. Best JL, Acheson JF. The natural history of Vigabatrin associated visual field defects in patients electing to continue their medication. *Eye (London, England)*. 2005 Jan;19(1):41-4.
(El historial natural de Vigabatrin asociado con defectos del campo visual en pacientes que deciden seguir tomando su medicamento)
21. Clayton LM, Stern WM, Newman WD, Sander JW, Acheson J, Sisodiya SM. Evolution of visual field loss over ten years in individuals taking vigabatrin. *Epilepsy research*. 2013 Aug;105(3):262-71.
(Evolución del pérdida del campo visual a lo largo de un período de diez años en personas tomando Vigabatrin)

22. Hayes KC, Carey RE, Schmidt SY. Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science*. 1975 May 30;188(4191):949-51.
(Degeneración retinal asociada con deficiencia de taurina en gatos)
23. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Annals of neurology*. 2009 Jan;65(1):98-107.
(La deficiencia de taurina es una causa de fototoxicidad retinal inducida por vigabatrin)
24. Froger N, Jammoul F, Gaucher D, et al. Taurine is a crucial factor to preserve retinal ganglion cell survival. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;775:69-83.
(La taurina es un factor crítico para preservar la sobrevivencia de células de ganglio retinal)
25. Jammoul F, Degardin J, Pain D, et al. Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats. *Molecular and cellular neurosciences*. 2010 Apr;43(4):414-21.
(La deficiencia de taurina daña fotoreceptores y células de ganglio retinal en ratas recién nacidas tratadas con vigabatrin)
26. Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2011;15(5):424-31.
(Tratamiento antiepiléptico antes del inicio de convulsiones reduce la gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental en bebés con el complejo de esclerosis tuberosa)



Derechos de autor © noviembre del 2013. TSC Alliance.
Todos los derechos reservados

Este informe técnico es apoyado por una subvención educativa no restrictiva de parte de Lundbeck.