

# Efectividad del vigabatrín en niños. Estado del arte

---

## *Effectiveness of vigabatrin in children. State of the art*

---

Angélica María Uscátegui Daccarett, Óscar Mauricio Espitia,  
Juan David Ramos Guevara

### RESUMEN

Presentamos una revisión respecto a Vigabatrin en el tratamiento de epilepsia en niños, haciendo énfasis en Síndrome de West y epilepsia focal. En el primer caso la evidencia es comparable con la descrita para esteroides, sin embargo la incidencia de efectos colaterales es menor. Es de elección, con adecuado nivel de evidencia, en el manejo de epilepsia causada por esclerosis tuberosa. Se puede recomendar en el manejo de epilepsia focal, vigilando la aparición de crisis paradójicas.

PALABRAS CLAVES. Vigabatrín, epilepsia, niños, efectividad.

(Angélica María Uscátegui Daccarett, Óscar Mauricio Espitia, Juan David Ramos Guevara. *Efectividad del vigabatrín en niños. Estado del arte. Acta Neurol Colomb 2010;26:S26-S31*).

### SUMMARY

We present a review regard the effectiveness of vigabatrine in the treatment of childhood epilepsy, emphasizing on West syndrome and focal epilepsy. In the first case, evidence is comparable with corticosteroids but with lesser side effects. In epilepsy caused by tuberous sclerosis Vigabatrine is the drug of choice. Vigabatrine can be recommended in the treatment of focal epilepsy monitoring the occurrence of paradoxical crisis.

KEY WORDS. Vigabatrín, epilepsy, child, effectiveness.

(Angélica María Uscátegui Daccarett, Óscar Mauricio Espitia, Juan David Ramos Guevara. *Effectiveness of vigabatrin in children. State of the art. Acta Neurol Colomb 2010;26:S26-S31*).

---

Vigabatrín es un medicamento anti epiléptico que ha mostrado eficacia en el tratamiento de algunos síndrome específicos de difícil control. Sin embargo no existe evidencia suficiente y su uso es controvertido por los efectos colaterales. Presentamos una revisión no sistemática de la literatura que soporta su prescripción en epilepsia en pacientes no adultos.

### BASES BIOQUÍMICAS DE LA MOLÉCULA

Desde cuando se descubrió que el GABA era un neurotransmisor inhibitor, se han hecho esfuerzos para lograr sintetizar compuestos que permitan aumentar su efectividad. En la década de los setenta se avanzó en el diseño de moléculas que inhibieran la enzima GABA transaminasa (GABA-T), encargada

---

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

Angélica Uscátegui Daccarett. Neuropediatra Universidad Nacional de Colombia, Liga Central Contra la Epilepsia. Óscar Mauricio Espitia. Residente II Año Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia. Juan David Ramos Guevara. Residente II Año Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: anmaus5@yahoo.com.ar

---

---

de la degradación del GABA, entre ellas el acetilén GABA, el cual sin embargo también inhibía la glutamato carboxilasa (GAD), responsable de la síntesis de GABA. Posteriormente Lippert y Jung diseñaron otra molécula similar, pero sin inhibir significativamente la GAD, y demostraron su efectividad en los trabajos publicados en 1977 (1). Con experimentos en ratones se demostró que con el uso del  $\gamma$ -vinil-GABA la actividad de la GABA transaminasa disminuye significativamente, aumentando los niveles de GABA disponibles hasta cinco veces, y que este efecto es de larga duración por la irreversibilidad de la unión, con recuperación del 60 % de la actividad de la GABA-T a los 5 días (1, 2).

El vigabatrin (VGB) ácido 4-amino-5-hexenoico;  $\gamma$ -vinil GABA, es un análogo del GABA, el cual sin necesidad de otras moléculas se une de forma irreversible a la GABA transaminasa, como ya se mencionó. Administrado por vía oral tiene una absorción casi completa, logra concentración pico a las dos horas y su vida media es de cinco a siete horas, su absorción no se modifica significativamente por los alimentos y se elimina sin cambios por vía renal principalmente; no se une a proteínas plasmáticas y pasa a la leche materna (3-5). El uso en humanos se inició desde 1989, pero solo fue aprobada en agosto de 2009 en EE. UU. (6, 7).

#### **EFFECTIVIDAD EN MODELOS ANIMALES**

Su efecto se ha demostrado en múltiples estudios (8). No mostró efectividad en el modelo experimental con pentilendetrazol ni en el de máximo electroshock, pero sí protege en el de actividad mioclónica inducida por bicuculina, crisis tónicas inducidas por estriquina, crisis generalizadas por isoniazida, crisis audiogénicas en ratones, crisis inducidas por luz en primates y kindling de amígdala en ratas (5).

#### **EFFECTIVIDAD EN ESPASMOS INFANTILES**

Desde 1989 el vigabatrin se utiliza en Europa, con amplio uso desde 1995 en espasmos infantiles (9). Dentro de los primeros estudios retrospectivos europeos realizados en la década de los noventa, el de Chiron et al., en 1991, mostró que el 43 % de los pacientes tenían una resolución completa de espasmos a cinco meses y el 65 % redujeron su

presencia en más del 50 %. La tasa de efectos adversos fue menor del 25 %, todos leves (10). Aicardi et al., en 1996, realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en pacientes con espasmos infantiles sin medicación previa. Se encontró resolución de espasmos en el 68 % de la población luego de un tratamiento a base de vigabatrin con duración media de 4 días, a dosis promedio de 99 mg/kg/día. Se documentó una recurrencia de crisis del 21 % en pacientes controlados. La mejor respuesta se obtuvo en pacientes con esclerosis tuberosa y que hubieran iniciado su epilepsia menos de 3 meses antes del inicio del tratamiento. Sólo un 13 % presentaron efectos secundarios (11).

Finalizando la década de los noventa otros dos estudios evaluaron al vigabatrin como medicamento de primera línea y en monoterapia. Siemens, en 1997, presentó un estudio de cohorte prospectiva evaluando la eficacia con monoterapia y con politerapia. A los tres meses la respuesta inicial en monoterapia fue del 37,5 % de control de espasmos, y del 48 % en politerapia (12). El segundo estudio fue realizado por Gastrom et al., donde tomaron a 42 pacientes menores de 2 años para evaluar el vigabatrin como medicación de primera línea. El 82 % de ellos fueron clasificados como sintomáticos. Sólo un 26 % respondieron al vigabatrin con una dosis de entre 50 a 100mg/kg/día. En politerapia se logró una respuesta total del 62 % (13).

Posteriormente aparecieron los estudios clínicos aleatorizados más relevantes de uso del vigabatrin, los de Appleton et al. y Elterman et al. El primero es un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado y aleatorizado en Gran Bretaña (9). Se estudiaron 40 pacientes con edades de 1 a 20 meses y con reciente inicio de espasmos, sin tratamiento previo. Se aleatorizaron para administrar vigabatrin (50-150 mg/kg/día) o placebo durante cinco días. Después de ese tiempo el estudio fue abierto para tratamiento hasta 24 semanas. En la primera fase de éste el 77,9 % de los pacientes (IC 95 % 55-89 %) tuvieron una reducción de espasmos infantiles con seguimiento durante 24 horas de video-telemetría, comparado con el 26 % (IC 95 % - 56 a 65 %) del placebo ( $p = 0,020$ ). El control total de espasmos se presentó en un 35 % de los pacientes que se encontraban en el grupo de vigabatrin ( $p = 0,063$ ). A los 24 meses el 35,4 % estaban libres de crisis con vigabatrin como

---

monoterapia, y el 10 % libre de espasmos con politerapia. Sólo el 10 % no siguió el protocolo en los primeros cinco días y el 27,5 % perdió el seguimiento a los 24 meses

El segundo es un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico y ciego, en el cual se incluyeron pacientes menores de 2 años con espasmos infantiles de menos de 2 meses de inicio de crisis y sin tratamiento previo. Se aleatorizaron en 2 grupos de acuerdo a la dosis de vigabatrín, un grupo con dosis bajas (18-36 mg/kg/día) y otro con dosis altas (100-148 mg/kg/día). El 11 % de los pacientes en el grupo de dosis baja y 36 % en el de dosis alta estuvieron libres de crisis durante siete días en los primeros 14 días de tratamiento. El 52 % de los pacientes controlados tenían esclerosis tuberosa. A un mes, 42 % tenían respuesta al medicamento y a los 3 meses el 65 %. Solamente hubo pérdidas del 6,3 % de pacientes por efectos adversos leves (14).

En 1997 se llevó a cabo un estudio controlado por el grupo de Vigevano (15), que determinó la efectividad del vigabatrín comparado con ACTH. Se evaluaron 42 pacientes con edades de 2 a 9 meses que presentaban inicio reciente de espasmos infantiles. Se aleatorizó el tratamiento en 2 grupos, uno con vigabatrín (dosis entre 100 a 150 mg/kg/día) y otro con ACTH a dosis de 10U/día. La resolución de espasmos se encontró en un 48 % con vigabatrín y 74 % con ACTH en los primeros 20 días. Dos tercios tuvieron resolución de espasmos al tercer día. La diferencia en los porcentajes de control de crisis no fue significativa estadísticamente. Los efectos secundarios del vigabatrín fueron de 13 % (somnolencia, hipotonía e irritabilidad), comparado con 37 % con ACTH, que si bien es mayor, tampoco reviste importancia estadística. La respuesta fue igual al comparar por causas de la epilepsia.

Un segundo estudio comparó ACTH con vigabatrín en 56 pacientes menores de 12 meses. El grupo de ACTH presentó una resolución de espasmos en el 61 %, contra el 71 % del grupo de vigabatrín, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa (16).

La investigación UKISS ha sido una de las más importantes. Se comparó el vigabatrín con corticoides orales y tetracosactida depot. Se evaluaron 107 pacientes entre los 2 y los 12 meses sin tratamiento, encontrándose una respuesta a los 14 días del 54 % en control de espasmos con vigabatrín y un 73 %

con ACTH y prednisolona (diferencia 19 % IC 95 % 1-36 %;  $p = 0,046$ ). La hipsarritmia mejoró con vigabatrín el 56% y con ACTH asociada a prednisolona el 81 %. La tasa de efectos adversos resultó similar, aunque con vigabatrín estos efectos fueron considerados menores (17, 18).

Dentro de guías de práctica clínica (19) y revisiones sistemáticas no Cochrane (6, 20, 21) se recomienda el uso de vigabatrín en espasmos infantiles. La Asociación Americana de Neurología lo describe como posiblemente efectivo para el tratamiento de espasmos infantiles a corto y a largo plazo, con un nivel de evidencia C. Advierten sobre la necesidad de vigilar la alteración del campo visual pero no encuentran registro en los diversos estudios que hable de la frecuencia de este efecto adverso (20).

En otras revisiones sistemáticas recientes no Cochrane se describe una amplia variabilidad de los resultados en los estudios revisados, hallándose una frecuencia de 26 a 76 % de cese de espasmos con dosis mayores a 100 mg/kg/día. De estos estudios referenciados por las revisiones sistemáticas, sólo el 33 % fueron de tipo aleatorizado controlado. La etiología resultó ser un factor fundamental en todos los estudios, con mayor éxito en cuanto a control de espasmos en pacientes con esclerosis tuberosa (21, 22).

La revisión Cochrane al tratamiento de espasmos infantiles encontró 12 estudios clínicos aleatorizados, con una cantidad pequeña de pacientes, y sólo 2 tienen más de 100 pacientes. La terapia hormonal muestra que se logra control de espasmos en una mayor cantidad de niños y podría mejorar el pronóstico de neurodesarrollo. Sin embargo aún no es claro si realmente sea mejor en control de crisis o en resultados a largo plazo. Nuevamente se recomienda el vigabatrín como medicamento de elección en esclerosis tuberosa (23).

Otros estudios muestran una efectividad hasta del 87 % y mejora con el tiempo de administración, siendo menos efectivo en casos idiopáticos (24, 25), contrario a lo encontrado por Fejerman en 2000 (26), donde el control de espasmos en pacientes con West idiopático fue del 61,8 % contra 29,2 % en sintomáticos. Factores como un mayor tiempo de tratamiento y el inicio temprano de éste se han relacionado con mejor pronóstico en cuanto a neurodesarrollo (25, 27).

---

En el año 2001 se evaluó la efectividad del vigabatrín en un esquema de tratamiento corto en 5 pacientes con espasmos infantiles y síndrome de Down. Apenas un paciente no presentó control de espasmos a los seis meses. A los 3 años y 10 meses de seguimiento total el 100 % de los pacientes estuvieron libres de crisis (28).

### **EFFECTIVIDAD EN EPILEPSIAS FOCALES (OTRAS CRISIS).**

Múltiples trabajos en niños han estudiado la eficacia del vigabatrín para el control de crisis focales. El primer estudio en niños, publicado en 1989, fue multicéntrico, abierto, no controlado, en pacientes con epilepsia refractaria de edades entre 2 meses a 12 años, encontrando una disminución del 50 % de crisis en el 38 % de los pacientes, con buena tolerancia a la medicación (29); otro estudio abierto en 1995 fue conducido en Hong Kong, el cual incluyó pacientes de 2 a 21 años con epilepsia refractaria y que recibían de 1 a 3 antiepilépticos, hallando que el 43 % de los pacientes disminuyeron la frecuencia de crisis superior al 50 % (30) (Wong, 1995).

En un estudio con diseño similar se evidenció mejoría significativa de más del 50 % en el control de crisis en un 31 % de pacientes, resultado un poco más bajo que en otras investigaciones (31). Por el contrario, uno de los resultados más favorables se dio en Brasil, en donde un control de crisis del 50-100 % se logró en el 58 % de los niños (32).

En términos de efectividad a largo plazo, en el estudio de Coppola se siguieron durante 24-52 meses los pacientes que habían respondido, estableciendo que el efecto se mantuvo en el tiempo, hallazgo que ha sido corroborado por otros investigadores (31, 33).

De la respuesta al uso de vigabatrín se han analizado aspectos como aumento de crisis, pérdida de efectividad o aparición de otros tipos de crisis; en cuanto al primer aspecto se ha evidenciado que las crisis con más frecuente aumento son las ausencias atípicas, mientras que por síndrome epiléptico el incremento más significativo se aprecia en la epilepsia mioclónica no progresiva y en el síndrome de Lennox-Gastaut (5).

Un estudio aleatorizado comparó la presencia de crisis en niños que habían tenido una respuesta inicial adecuada al uso de vigabatrín, si se mantenía el tratamiento, contra pacientes que lo suspendían. Se demostró un aumento en la frecuencia de crisis mayor al 50 % en los pacientes a quienes se les suspendió y mejor tolerancia en quienes tenían el tratamiento que en quienes se les había suspendido (34).

Se ha examinado también el uso de vigabatrín como primera línea en epilepsia focal, en comparación con carbamazepina. Gobbi (35) halló que en epilepsia focal idiopática el 82 % de los pacientes que recibían vigabatrín y el 100 % de quienes recibían carbamazepina permanecieron libres de crisis; en epilepsia focal sintomática el 50 % de pacientes con vigabatrín y el 61 % con carbamazepina estuvieron libres de crisis a un año, y el 73 % de cuantos recibían vigabatrín y el 96 % de los tratados con carbamazepina redujeron su frecuencia de crisis en más del 50 %; además se evaluó el EEG interictal, encontrando mejor resultado en los pacientes con vigabatrín ( $p < 0,05$ ). Así mismo, un estudio más reciente (36) mostró resultados similares, aunque con tendencia a un mayor efecto del vigabatrín, con un control de más del 75 % de crisis en el 84 % de los pacientes, contra un 60 % de quienes reciben carbamazepina, y llamativamente también se reporta mejoría en el EEG interictal con vigabatrín que no se evidencia con carbamazepina. Por lo anterior el vigabatrín se ha considerado potencialmente útil en la monoterapia de la epilepsia de reciente diagnóstico como alternativa a la carbamazepina en epilepsias focales.

Si bien no todos los estudios sobre el uso de vigabatrín en la epilepsia pediátrica tienen el diseño requerido para lograr altos niveles de evidencia, sí se puede decir que el vigabatrín es una medicación efectiva tanto para el manejo de espasmos y síndrome de West como para epilepsia focal, principalmente como politerapia. Debe vigilarse la aparición de crisis paradójicas como las mioclonías. Su efectividad depende en gran medida de la etiología de la epilepsia, lo cual indica que se requiere una adecuada clasificación del paciente para definir su tratamiento anticonvulsivo.

---

## REFERENCIAS

1. Lippert B, Mercalf B, Jung M et al. 4-Amino-hex-5-enoic Acid, a Selective Catalytic Inhibitor of 4-Aminobutyric-Acid Aminotransferase in Mammalian Brain. *Eur J Biochem* 1977; 74: 441-445.
2. Jung MJ, Lippert B, Metcalf W et al.  $\gamma$ -Vinyl gaba (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-t: effects on brain GABA metabolism in mice. *J Neuroch* 1977; 29: 797-802.
3. Krämer G. Vigabatrin. En S. Shorvon, E. Perucca, D. Fish y E. Dodson, editors, The treatment of epilepsy, second edition. Oxford: Blackwell Science, 2004; p. 540-547.
4. Ben-Menachem E. Vigabatrin. En E. Wyllie, editor, The treatment of epilepsy principles and practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2001; p. 961-968.
5. Krämer G, Wohlrab G. Vigabatrin. En J. Pellock, B. Bourgeois y E. Dodson, editors, Pediatric epilepsy diagnosis and treatment. New York: Demos, 2008; p. 699-710.
6. Willmore J, Abelson M, Ben-Menachem E et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009; 50: 163-173.
7. FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Hallado en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>. Acceso en diciembre de 2009.
8. Sills G, Butler E, Thompson G, Brodie M. Vigabatrin and tiagabine are pharmacologically different drugs. A pre-clinical study. *Seizure* 1999; 8: 404-411.
9. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of Vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627-1633.
10. Chiron C, Dulac O, Beaumont D et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; (S2): S52-9.
11. Aicardi J, Mumford J, Dumas C et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Epilepsia* 1996; 37: 638-642.
12. Siemes H, Brandl U, Spohr HL et al. Long term follow up study in vigabatrin pretreated children with West syndrome. *Seizure* 1998; 7: 293-7.
13. Granstrom ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with Vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 950-957.
14. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA. Randomized trial of Vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-1421.
15. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274.
16. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus Vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology* 1999; 52: 1691-1694.
17. Lux A, Edwards SW, Hancock B et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing Vigabatrin with Prednisolone or Tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1773-1778.
18. Lux A, Edwards SW, Hancock B et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with Vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-17.
19. National Guideline Clearinghouse USA. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; 2008. Hallado en: <http://www.guideline.gov>.
20. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Weber T, Ashwal S, Stephens D. Practice Parameter: medical treatment of infantile spasm. *Neurology* 2004; 62: 1668-1681.
21. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of Vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 331-336.
22. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001; 23: 649-653.
23. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.
24. Cohen-Sadan S, Kramer U, Ben-Zeev B. Multi-center long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *Eur J Neurol* 2009; 16(4): 482-7.
25. 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.
26. Fejerman N. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15(3): 161-5.
27. 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.
28. Nabbout R, Melki I, Gerbaka B et al. Infantile spasms in Down syndrome: Good response to short course of Vigabatrin. *Epilepsia* 2001; 42: 1580-1583.
29. Livingston J, Beaumont D, Arzimanoglou A, Aicardi J. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 109S-112S.
30. Wong V. Open Label Trial with Vigabatrin in children with intractable epilepsy. *Brain & Development* 1995; 17: 249-252.

- 
31. Coppola G, Maddalena A, Pascotto A. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain & Development* 1997; 19: 459-463.
32. Gherpelli J et al. Vigabatrin in the refractory childhood epilepsy. The Brazilian multicenter study. *Epilepsy research* 1997; 29: 1-6.
33. Prasad A, Penney S, Buckley D. The Role of Vigabatrin in Childhood Seizure Disorders: Results from a Clinical Audit. *Epilepsia* 2001; 42: 54-61.
34. Chiron C, Dulac O, Gram L. Vigabatrin withdrawal randomised study in children. *Epilepsy research* 1996; 25: 209-215.
35. Gobbi G, Pini A, Bertani G, Menegati E et al. Prospective study of first-line vigabatrin monotherapy in childhood partial epilepsies. *Epilepsy research* 1999; 35: 29-37.
36. Sobaniec W, Kulak W, Strzelecka J et al. A comparative study of vigabatrin vs carbamazepine in monotherapy of newly diagnosed partial seizures in children. *Pharmacological reports* 2005; 57: 646-653.