

Seguimiento de la utilización de vigabatrina en relación a la modificación de su ficha técnica

M. L. FERNÁNDEZ VERES, M. OUTEDA MACÍAS, A. PORTA SÁNCHEZ,
M. I. MARTÍN HERRANZ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña

Resumen

La ficha técnica de la vigabatrina fue modificada en diciembre de 1999 tras la publicación de casos documentados de defectos de campo visual. Hemos realizado un estudio retrospectivo de los pacientes a tratamiento con vigabatrina en el momento de la modificación, con el objetivo de conocer la adecuación de los mismos a las nuevas recomendaciones. Resultados: 35 pacientes estudiados, de edad media 24 años (3-63), a tratamiento con vigabatrina durante una media de 3,6 años (6 meses - 9 años). A 29 de ellos se les retiró la vigabatrina y 6 pacientes con crisis parciales generalizadas, continuaron con la misma. Se realizaron revisiones oftalmológicas específicas de los campos a 10/35 pacientes, de los cuales 7 presentaron defectos del campo visual y 5 realizaron revisiones periódicas posteriores. De los pacientes que continúan a tratamiento con vigabatrina, el 100% se ajusta a las nuevas indicaciones y condiciones de prescripción, mientras que sólo al 33% se le realizaron pruebas específicas de los campos y el 16% realiza controles periódicos.

Palabras clave: Vigabatrina. Defecto campo visual. Revisiones oftalmológicas. Epilepsia.

Summary

Vigabatrin prescribing information was modified in December 1999 after documented cases of visual field defects were reported. We undertook a retrospective study of vigabatrin-receiving patients at the time of modification in order to know how they meet new recommendations. Results: 35 patients were studied with a median age of 24 years (3-63), who received vigabatrin for a mean 3.6 years (6 months - 9 years). Vigabatrin was discontinued in 29, and 6 patients with generalised partial seizures were kept on this treatment. Field-specific ophthalmologic follow-up was undertaken for 10/35 patients, 7 of which had visual field

defects; 5 underwent subsequent periodic revisions. Conclusion: Of the patients still being treated with vigabatrin 100% meet the new indications and prescription conditions, whereas only 33% underwent field-specific tests and 16% are still subjected to periodic monitoring.

Key words: Vigabatrin. Visual field defects. Ophthalmologic reviews. Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

La vigabatrina (VGB) se comercializó en España con el nombre comercial de Sabrillex®, en julio de 1992, para el tratamiento de la epilepsia no controlada satisfactoriamente por otros antiepilépticos, principalmente en adultos con epilepsia parcial, simple o compleja, con o sin generalización secundaria, y en niños con epilepsia parcial, síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de West.

Se trata de un fármaco antiepiléptico, diseñado como análogo del ácido gamma amino butírico (GABA), que actúa como inhibidor selectivo de la GABA-transaminasa, enzima responsable de la metabolización del GABA. Esto conlleva a un incremento en la concentración de este neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC), actuando como neurotransmisor inhibidor, a nivel central y en la retina.

Su perfil farmacoterapéutico cambió a raíz de la publicación de los 3 primeros casos documentados de defectos en el campo visual (DCV), después de 2-3 años de tratamiento con VGB en combinación con otros fármacos antiepilépticos (1) a los que se le han ido sumando los recogidos por los sistemas de notificación espontánea y a través de estudios retrospectivos (2).

El 12 de octubre de 1998, Finlandia solicita a la EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) que emita una opinión sobre la VGB

Recibido: 29-04-2001
Aceptado: 20-08-2002

Correspondencia: María Outeda Macías. C/ As Xubias, 84. 15006 A Coruña. e-mail: María_Outeda@canalejo.org

(3) si presenta una relación beneficio/riesgo desfavorable, especialmente con relación a su potencial para inducir DCV importantes. Tras examinar la cuestión, se consideró favorable el balance beneficio-riesgo de los medicamentos con VGB y el mantenimiento de las Autorizaciones de Comercialización, a condición de modificar el resumen de las características del producto, haciendo énfasis en los siguientes puntos:

—Restricción de las indicaciones.

—Iniciación y seguimiento del tratamiento por un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica.

—Inclusión de advertencias respecto a la aparición de defectos en el campo visual y la necesidad de realizar un *screening* sistemático y de seguimiento.

—Información al paciente y/o a la persona que le atiende acerca de la frecuencia y de las implicaciones del desarrollo de DCV durante el tratamiento con VGB.

Este dictamen fue transmitido a la Comisión Europea, a los Estados miembros y a los Titulares de Autorizaciones de Comercialización en mayo de 1999.

En diciembre de 1999 se modificó la ficha técnica del medicamento, restringiendo las indicaciones de tratamiento e introduciendo advertencias y precauciones especiales en su utilización, entre las que se indican las recogidas en la tabla I.

Ante la frecuencia y gravedad de los trastornos del campo visual, en junio de 2000, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, hace pública una nota informativa recogiendo estos aspectos.

Posteriormente, la División de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Galego de Saúde, establece que, a partir del 1 de agosto de 2000, para la dispensación de recetas oficiales de especialidades que contengan VGB, se requerirá el visado previo de la Inspección Médica.

OBJETIVOS

Conocer en el momento de la modificación de la Ficha Técnica del medicamento:

—Pacientes a tratamiento con vigabatrina, indicación en cuanto al tipo de proceso a tratar y valoración realizada sobre los defectos del campo visual.

—Adecuación posterior a la modificaciones de la Ficha Técnica.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el mes de diciembre de 1999, tras la modificación de la ficha técnica de las especialidades farmacéuticas que contienen VGB, se procede a la identificación del 100% de los pacientes que están a tratamiento con este medicamento, tanto en régimen de hospitalización como ambulatorio. Para ello se analizan los perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes ingresados. Los pacientes ambulatorios se identificaron a través de la ficha farmacoterapéutica de la Unidad de Farmacocinética Clínica del Servicio de Farmacia, en aquellos casos en los que la VGB figuraba como politerapia asociada a otros fármacos antiepilépticos (carbamacepina, ácido valproico, fenitoína, primidona, fenobarbital), que son monitorizados habitualmente en dicha Unidad. El análisis de los pacientes se realiza a través de su historia clínica donde se recogen datos demográficos, analíticos, farmacoterapéuticos y clínicos, hasta diciembre de 2000.

RESULTADOS

Se identificó un total de 42 pacientes, 100% en régimen ambulatorio, de los cuales sólo se analizaron 35, 4 fueron excluidos porque su historia clínica era incompleta y 3 suspendieron el tratamiento con VGB antes de la modificación de la ficha técnica en diciembre de 1999 (DIC-99). La edad media de los pacientes fue de 24 años (rango 3 - 63 años), 20 hombres (edad media 24,6 años) y 15 mujeres (edad media 24,1 años).

En el 100% de los casos VGB se administró en régimen de politerapia, con una media de fármacos antiepilépticos concomitantes de 1,5 (1-3 fármacos), para el tratamiento de: crisis parciales con generalización secundaria

Tabla I. Conclusiones de la reevaluación de la relación beneficio/riesgo de la vigabatrina en Europa

Indicaciones

La utilización del medicamento sólo estará justificada:

En combinación con otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir, en la que otras combinaciones de fármacos han mostrado ser inadecuadas o mal toleradas

En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West)

Condiciones de prescripción

El tratamiento con vigabatrina solamente deberá ser iniciado por un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica. El seguimiento del tratamiento deberá practicarse bajo la supervisión de un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica

Controles periódicos obligatorios

Los pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos. En concreto, se recomienda la realización de una campimetría antes de iniciar el tratamiento y repetirla a intervalos de seis meses a lo largo de todo el tratamiento. Para pacientes muy jóvenes o adultos incapaces de cooperar, existe la posibilidad de realizar una electrorretinografía o la técnica basada en potenciales evocados visuales

Tabla II. Características de los pacientes a tratamiento con vigabatrina y actuación posterior a la modificación de la ficha técnica

<i>Diagnóstico</i>	<i>Total</i>	<i>Sí suspenden</i>	<i>No suspenden</i>	<i>Edad</i>	<i>Duración tratamiento</i>
Crisis parciales generalizadas	19	13	6	Media 28,7 (5-63 años)	Media 3,65 (6-7 años)
Crisis parciales complejas	7	7	0	Media 24,28 (4-53 años)	Media 3,9 (10 meses-9 años)
Crisis parciales simples	1	1	0	10 años	2 años
Síndrome de West y foco	2	2	0	3 y 12 años	1 y 5 años
Crisis generalizadas	5	5	0	Media 23 (5-34 años)	2 años
Síndrome de Lennox-Gastaut	1	1	0	14 años	4 años
Total	35	29	6		

(54%), crisis parciales complejas (20%), crisis parciales simples (3%), crisis generalizadas (14%), síndrome de West y foco epileptógeno independiente del West (6%), y síndrome de Lennox-Gastaut (3%) (Tabla II).

Hasta DIC-99, la duración media de tratamiento con VGB fue de 3,6 años (rango 6 meses – 9 años).

Tras DIC-99, en 29 de los 35 pacientes se suspendió el tratamiento con VGB, siendo sustituida por topiramato en 11 pacientes, en 5 por lamotrigina, 2 por ácido valproico y 1 por gabapentina (Tabla III). En los 10 pacientes restantes se suspendió el tratamiento con VGB sin ser sustituida por otro antiepiléptico (Fig. 1).

De los 29 pacientes que suspendieron el tratamiento con VGB, 9 tenían sus crisis controladas, 10 con control

parcial y 7 no tenían un buen control de las crisis. En los 3 pacientes restantes no figuraban datos en su historia clínica sobre el grado de control del proceso.

La eficacia de la terapia tras la suspensión y/o cambio de tratamiento ha sido la siguiente:

—De los 9 pacientes que lograron un control adecuado del proceso con el tratamiento concomitante con VGB, el 22% continuó controlando las crisis, un 11% con un control parcial, y al 66% restante no se le realizaron revisiones posteriores.

—De los 10 pacientes que con VGB obtuvieron un control parcial de las crisis, tras la suspensión y/o cambio, el 60% controlaron las crisis, un 20% continúa con un control parcial y sólo un 10% sufrió un empeoramiento.

Tabla III. Eficacia en el control de la epilepsia con vigabatrina y tras el posterior cambio y/o suspensión del tratamiento

<i>Eficacia de vigabatrina antes de suspensión y/o cambio (n = 29 pacientes)</i>	<i>Cambio a otro antiepiléptico</i>	<i>Eficacia tras el cambio</i>			
		<i>Sin crisis</i>	<i>Con crisis</i>	<i>Control parcial</i>	<i>Ninguna revisión</i>
Control adecuado (n = 9)	Topiramato (n = 3)	1 (11%)		1 (11%)	1 (11%)
	Lamotrigina (n = 2)				2 (22%)
	Gabapentina (n = 1)	1 (11%)			
	No sustituida (n = 3)				3 (33%)
Control parcial (n = 10)	Topiramato (n = 5)	3 (30%)		2 (20%)	
	Lamotrigina (n = 1)		1 (10%)		
	Ácido valproico (n = 1)		1 (10%)		
	No sustituida (n = 3)	2 (20%)			1 (10%)
Crisis no controladas (n = 7)	Topiramato (n = 2)			2 (28,5%)	
	Lamotrigina (n = 2)		1 (14,3%)	1 (14,3%)	
	No sustituida (n = 3)		1 (14,3%)		2 (28,5%)
No figura en su historia clínica (n = 3)	Topiramato (n = 1)				1 (33,3%)
	Ácido valproico (n = 1)				
	No sustituida (n = 1)		1 (33,3%)		1 (33,3%)

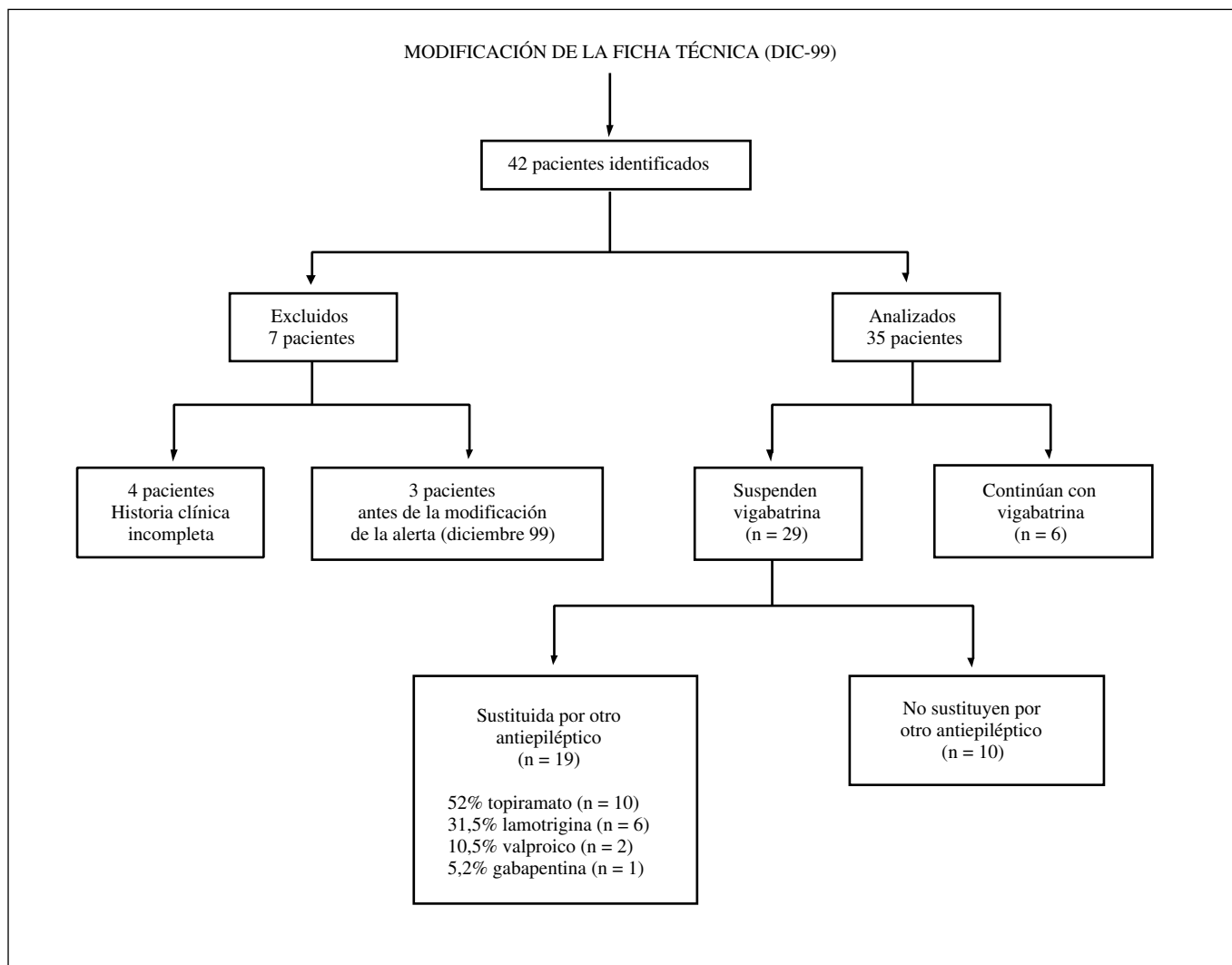


Fig. 1.- Identificación de los pacientes a tratamiento con vigabatrina en diciembre 99.

Al 10% restante no se le realizaron revisiones posteriores.

—De los 7 pacientes cuyas crisis no fueron controladas, la nueva terapia no fue eficaz, sólo un 42,8% obtuvo un control parcial, y un 28,4% continuó sin un buen control del proceso. En el 28,5% restante no realizaron revisiones posteriores.

De los 6 pacientes que continuaron con el tratamiento con VGB tras la alerta, 5 de ellos lo hicieron debido al buen control de sus crisis epilépticas, el otro paciente no acudió a sus revisiones periódicas. El diagnóstico corresponde en todos ellos a crisis parciales generalizadas.

REVISIONES OFTALMOLÓGICAS

Se realizaron revisiones oftalmológicas a 19/35 pacientes:

—Ocho campimetrías estándar estáticas (3 Humphrey y 5 Octopus) a pacientes con una edad media de 26,2

años (rango 13-53 años), de los cuales 7 presentaron defecto del campo visual (DCV).

—Dos potenciales evocados visuales a pacientes de edad media de 6 años (5 y 7 años) con resultado dentro de límites normales.

—Nueve revisiones de carácter general (agudeza visual, fondo de ojo, motilidad ocular) a pacientes con una edad media de 25 años (rango 5-63 años).

A los 7 pacientes que presentaron DCV se les había suspendido el tratamiento con VGB, 5 fueron hombres de edad media de 28,4 años (rango 15-35 años) y 2 mujeres con una media de edad de 17 años (15 y 19 años). A 3 pacientes se les realizaron controles periódicos posteriores (Tabla IV).

De los 6 pacientes que continúan a tratamiento con VGB tras DIC-99, en 4 se solicitó la realización de pruebas específicas de los campos visuales (campimetrías y potencial evocado visual), que sólo se pudieron llevar a cabo en dos de ellos debido a la falta de colaboración en

Tabla IV. Prueba oftalmológicas realizadas a pacientes a los que se suspendió el tratamiento con VGB

<i>Pacientes a los que se suspendió el tratamiento con vigabatrina (n = 29 pacientes)</i>				
<i>Tipo revisión oftalmológica</i>	<i>Resultado</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Periodicidad</i>	<i>Duración media tratamiento con VGB</i>
Campimetría (n = 7)	DCV (100%)	media 25 (15-35)	Única revisión (n = 4) Más revisiones (n = 3)	Media 5,6 (1-10 años)
Potencial evocador visual (n = 1)	Normal	3	Única revisión (n = 1)	1 año
Revisión general (n=7)	No valorable	Media 22,4 (7-53)	Única revisión (n = 6) A los 6 meses (n = 1)	3 años
Ninguna (n = 14)		Media 25,4 (4-57)		3,5 años

un paciente y al no cumplimiento de la cita en otro paciente. En ninguno de los pacientes se encontró DCV. Uno de ellos sigue realizando controles periódicos (Tabla V).

DISCUSIÓN

En 1989 se realizó el primer ensayo clínico en pacientes a tratamiento con VGB, con el objetivo de comprobar su seguridad a nivel del SNC, después de la aparición, en ensayos en fase I, de un edema intramielínico asintomático y reversible que afecta especialmente a la zona óptica, en roedores y perros (4,5), aunque no concluyente en monos (6,7). En este ensayo se estudiaron los efectos del tratamiento en los potenciales evocados somatosensoriales (PES), auditivos (PEA) y visuales (PEV). Los resultados no consiguieron demostrar la relación entre el tratamiento con VGB y la aparición de defectos visuales.

En el año 1997 se publicaron los 3 primeros casos de defectos en el campo visual (DCV) de 3 pacientes a tratamiento con VGB durante 2-3 años en combinación con otros fármacos antiepilépticos (1), a los que se han ido sumando otros recogidos mediante sistemas de notificación espontánea y a través de estudios retrospectivos (2).

El patrón obtenido en la mayor parte de los casos ha sido una reducción concéntrica bilateral del campo

visual, más marcada en la región nasal. La pérdida visual puede explicarse por un alto grado de inhibición de la GABA-transaminasa en los receptores GABA-C de las células bipolares en la retina periférica, pudiendo además alterar el equilibrio entre los efectos excitadores e inhibidores de las células amacrinias (8).

La agudeza visual central no se encuentra afectada en caso de DCV (1). El DCV sólo puede detectarse de manera fidedigna mediante perimetrías sistemáticas, que sólo es posible realizarlas en pacientes de edad superior a 9 años (9). Existe la alternativa de realizar PEV que permiten examinar la visión periférica del niño de edad igual o superior a 3 años, o bien realizar una electroretinografía en adultos incapaces de cooperar o en pacientes muy jóvenes. El método de elección es la perimetría estática. Al analizar los datos se observa que sólo se realizaron estas pruebas específicas a 10/35 pacientes (8 campimetrías estáticas de Humphrey y Octopus y 2 PEV) de los cuales en 7 pacientes se encontraron DCV. Las revisiones oftalmológicas de carácter general realizadas a los pacientes (9/35) no son valorables, al no ser pruebas específicas de los campos.

Datos obtenidos de estudios de prevalencia han sugerido que hasta un 30% de los pacientes sometidos a tratamiento con VGB presentan DCV (8,10), los hombres con mayor riesgo que las mujeres. Sin embargo, se estima que

Tabla V. Pruebas oftalmológicas realizadas a pacientes que continuaron el tratamiento con VGB

<i>Pacientes que continuaron el tratamiento con vigabatrina (n = 6 pacientes)</i>				
<i>Tipo revisión oftalmológica</i>	<i>Resultado</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Periodicidad</i>	<i>Duración media tratamiento con VGB</i>
Campimetría (n = 1)	Normal	35		4 años
Potencial evocador visual (n = 1)	Normal	5	C/ 9 meses	5 años
Revisión general (n = 2)	Normal	5 y 63		5 años
Ninguna (n = 2)		32 y 19		2 años

podría ser superior a un 40% debido a que la mayoría de los casos parecen ser preferentemente asintomáticos, por lo que la verdadera prevalencia podría ser más alta de lo que pueda desprenderse de las comunicaciones de casos(11). En nuestro caso, ha sido mayor, un 70% (5 hombres y 2 mujeres), dato que puede no ser representativo debido a que sólo se realizaron pruebas oftalmológicas específicas a 10/35 pacientes. En los niños la prevalencia no ha sido estimada (19).

En relación a los síntomas visuales, no son referidos por ningún paciente, siendo el tiempo medio de tratamiento con VGB hasta DIC-99 de 5,6 años (rango 1-10 años). Algunos estudios han documentado la aparición de síntomas de defecto visual a los 2-40 meses de comenzar el tratamiento con VGB (12), sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la pérdida de visión parece ser asintomática, incluso con defecto severo de la perimetría, hasta que alcanza un grado tal que interfiere con las actividades diarias del paciente (8,13).

Todos los pacientes que suspendieron el tratamiento, realizaron una retirada progresiva de VGB en un periodo de 1 mes.

En los pacientes en los que se realizó revisiones oftalmológicas posteriores, no hubo evidencias de mejoría tras la retirada del tratamiento. Algunos autores han documentado la irreversibilidad del DCV tras la suspensión del tratamiento con VGB (14), aunque existen casos documentados de mejoría persistente tras la suspensión del tratamiento (15,16).

En cuanto a la eficacia terapéutica, la VGB ha demostrado ser eficaz en las crisis parciales, con una reducción de un 50% de los ataques en un 45% de pacientes, llegando al 5% el porcentaje que queda libre de crisis (17). Muy eficaz además en los espasmos infantiles (síndrome de West), con control completo hasta en un tercio de los niños (19).

En el seguimiento realizado se observa una reducción de los ataques en un 34% de los pacientes, quedando libre de crisis el 31%.

Como conclusión, encontramos que la adecuación a las modificaciones de la ficha técnica, de los pacientes que continuaron con VGB, fueron:

—Indicación: (100%), todos los pacientes fueron diagnosticados de epilepsia parcial resistente con generalización secundaria.

—Condiciones de prescripción: (100%), el tratamiento es seguido bajo la supervisión de un especialista en neurología.

—Controles oftalmológicos: al 33% se le realizaron pruebas específicas de los campos visuales (campimetría y PEV) y el 16% fue sometido a exámenes oftalmológicos periódicos, aunque este último dato no es valorable, ya que la introducción del visado por parte de la División de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Galego de Saúde como requisito previo a la dispensación, es a partir del mes de agosto de 2000, por lo que las revisiones posteriores pueden haberse realizado con posterioridad al periodo de estudio del presente trabajo.

Bibliografía

1. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *British Medical Journal* 1997; 314: 180-1.
2. Wilson EA, Brodie MJ. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *British Medical Journal* 1997; 314: 1693.
3. Comité de especialidades farmacéuticas de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. Dictamen del Comité de Especialidades Farmacéuticas de conformidad con el artículo 12 de la directiva 75/319/CEE del consejo modificada, para la vigabatrina. Londres, 1999. CPMP/1357/99-ES.
4. John RA, Rimmer EM, Williams J, Cole G, Fowler LJ, Richens A. Micro-vacuolation in rat brains after long term administration of GABA-transaminase inhibitors. Comparison of effects of ethanolamine-O-sulphate and vigabatrin. *Biochem Pharmacol* 1987; 36 (9): 1467-73.
5. Pedersen B, Hojgaard K, Dam M. Vigabatrin: no microvacuoles in a human brain. *Epilepsy Res* 1987; 1 (1): 74-6.
6. Cosi V, Callieco R, Galimberti CA, Manni R, Tartara A, Lanzi G, et al. Effect of vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) on visual, brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in epileptic patients. *Eur Neurol* 1988; 28: 42-6.
7. Cosi V, Callieco R, Galimberti CA, Manni R, Tartara A, Mumford J, et al. Effects of vigabatrin on evoked potentials in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 61S-68S.
8. Daneshvar H, Racette L, Coupland SG, Kertes PJ, Guberman A, Zackon D. Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology* 1999; 106 (9): 1792-8.
9. Appleton RE. Guideline may help in prescribing vigabatrin. *British Medical Journal* 1998; 317: 1322.
10. Hoechst Marion Roussel. Important information on pharmacovigilance, 27 August 1999. (After review by Committee for Proprietary Medicinal Products).
11. Midelfart A. Visual field defects associated with vigabatrin. *British Medical Journal* 2000; 320:1403.
12. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction. *Neurology* 1998; 50: 614-8.
13. Prasad Rao G, Ah Fat F, Kyle G, Leach JP, Dhadwick DW, Batterbury M. Study is needed of visual field defects associated with any long term antiepileptic drug. *British Medical Journal* 1998; 317: 206.
14. Comaish IF, Gorman C, Galloway NR. Visual field defect associated with vigabatrin. Many more patients may be affected than were found in study. *British Medical Journal* 2000; 320: 1403.
15. Versino M, Veggiotti P. Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect. *The Lancet* 1999; 354 (9177).
16. Iannetti P, Spalice A, Perla FM, Conicella E, Raucci U, Bizzarri B. Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics* 2000; 106 (4): 838-42.
17. Marson AG, Kadir ZA, Hulton JI, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859-80.
18. Vigerano F, Cilio MR. Vigabatrin *versus* ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-4.
19. Appleton R, et al. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. *British Medical Journal* 2000; 320: 1404.