

# FELBAMATO: experiencia en el uso

QF. Katherine Gómez\*

## Resumen

El felbamato ha demostrado eficacia contra una variedad de tipos de convulsiones refractarias, incluyendo convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, pero la experiencia postcomercialización ha revelado efectos adversos graves idiosincrásicos que no fueron observados durante los ensayos clínicos. Aunque felbamato no está indicado como terapia antiepiléptica de primera línea, su utilidad en el tratamiento de las convulsiones que son refractarias a otros fármacos antiepilépticos es indiscutible, como lo demuestra el número de pacientes que lo siguen utilizando. Existen nuevas exposiciones al felbamato, y se estima que en los últimos 10 años, se han producido aproximadamente 35.000 tratamientos nuevos. Los últimos 10 años de experiencia clínica han demostrado que cuando se utiliza de acuerdo con las recomendaciones existentes de la Academia Americana de Neurología y una estrecha monitorización clínica, felbamato es un tratamiento eficaz para algunos pacientes con convulsiones refractarias a otros fármacos antiepilépticos

**Palabras claves:** Epilepsia, Resistencia farmacológica, efectos adversos, Felbamato.

## Abstract

*Felbamate has demonstrated efficacy against a variety of refractory seizures types, including seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, but postmarketing experience revealed serious idiosyncratic adverse effects that were not observed during clinical trials. Although felbamate is not indicated as first-line antiepileptic therapy, useful in the treatment of seizures that are refractory to other antiepileptic drugs it is indisputable, as evidenced by the number of patients still use it. There are new exhibitions to felbamate, and it is estimated that in the last 10 years, there have been approximately 35,000 new treatments. The last 10 years of clinical experience have shown that when used in accordance with the existing guidelines of the American Academy of Neurology and close clinical monitoring, Felbamate is an effective treatment for some patients with seizures refractory to other antiepileptic drugs*

**Key words:** Felbamate Drug-resistant epilepsy, Adverse effects, Treatment Epilepsy

Fecha de recibido: 10/11/2015  
Fecha de aceptado: 15/12/2015

Correspondencia: Katherine Gómez: kjoce@hotmail.com

continúa...

## Introducción

Las epilepsias constituyen el trastorno neurológico crónico más común en el mundo, se estima que la padecen 50 millones de personas, de las cuales cerca de 5 millones viven en Latinoamérica y el Caribe, siendo esta mayor que la existente en los países desarrollados.

De acuerdo a un estudio Peruano del 2010 el costo anual directo promedio de la epilepsia por paciente fue de 154,61 USD, si empleamos esa cifra y suponemos que las condiciones en Latinoamérica son similares podemos plantear que para esta población el costo sería de UDS 773.050.000 y esto sería solo el costo directo.

Existe en el mercado a disposición del médico tratante múltiples tratamientos para esta patología, entre ellos el felbamato. En los últimos años el uso del mismo ha ido en descenso por lo que la autora se pregunta si la razón será a causa de problemas de seguridad y/o de eficacia/efectividad.

### Marco teórico

#### Aspectos Epidemiológicos

La prevalencia varía de un país a otro e incluso en distintas áreas dentro de los mismos.

Al menos 60% de los pacientes no son diagnosticados o no reciben tratamiento pese a ser este altamente efectivo. Los medica-

mentos necesarios para su tratamiento no siempre están disponibles o son muy caros, lo cual explica la enorme brecha que existe en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Existen dificultades geográficas, culturales, económicas, falta de recursos o mala distribución de ellos.

La epilepsia es una condición que no respeta geografía, raza, sexo o condición social, además tiene graves consecuencias psicológicas, sociales y económicas. La discriminación y el estigma afectan por igual a todos los que la padecen. Existen grupos más vulnerables entre los cuales podemos incluir al niño, la mujer en edad fértil y el anciano.

La mortalidad en el adulto con epilepsia es 3-4 veces mayor comparada con la población general. Las personas que presentan epilepsia tienen un riesgo de morir 2 a 4 veces más elevado que la población general, esto está asociado por una parte a la enfermedad de base que genera la epilepsia, pero en parte directamente relacionado con la ocurrencia de las crisis. Destacan en éste último punto, las muertes asociadas a estado epiléptico, muertes por inmersión, trauma, quemaduras derivadas de una crisis, el cuadro de muerte súbita inesperada, muertes por aspiración o bien obstrucción de vía aérea determinada por alimentos, muertes relacionadas al uso de fármacos anticonvulsivantes o cirugía de la epilepsia y finalmente suicidios. Estos últimos

tienen tasas superiores a la población general, especialmente en pacientes con epilepsia severa y epilepsia del lóbulo temporal.

La información proveniente de países en desarrollo muestra que la proporción de epilepsia idiopática /criptogénica (60-70%) con respecto a la sintomática (30-40%) es mayor a la reportada en los países desarrollados. Entre el grupo sintomático, las enfermedades infecciosas, las parasitarias, particularmente la neurocisticercosis, el daño cerebral perinatal y el traumatismo de cráneo, son los desordenes más frecuentes que se han reportado como causa de epilepsia. Ninguna de éstas etiologías predomina francamente sobre otras y la mayor frecuencia se relaciona con daño cerebral perinatal y cisticercosis, con 8-10% de los casos, seguidos por el trauma cerebral e infecciones del sistema nervioso central con alrededor de 4-6% de los casos.

Los pacientes no solo sufren por sus crisis, sino que la epilepsia influye sobre otros aspectos de su vida como por ejemplo: desarrollo psicológico, inserción social, inserción laboral, educación, aspectos económicos, conducción de vehículos motorizados, deportes, vida familiar, etc. En el tratamiento de las epilepsias por lo tanto no solo se tratan las crisis, sino que deben considerarse otros factores. Los pacientes relatan tener restricciones en las actividades sociales. Los aspectos más involucra-

dos son la disfunción familiar, la baja autoestima, las menores oportunidades de empleo, los mayores niveles de ansiedad y la depresión. La epilepsia ha sido llamada la enfermedad de la estigmatización por excelencia. El impacto emocional, profesional y social, es extremadamente variable en el paciente con epilepsia, dependiendo de factores como tipo y control de las crisis y personalidad del individuo. Por otro lado, el aspecto de las tradiciones culturales y étnicas es posible aprovecharlo y puede influir favorablemente en el pronóstico.

La prevalencia en Uruguay es del 1% por lo que se estima que hay 30.000 personas con epilepsia en nuestro país. La calidad de vida de los pacientes con epilepsia depende de un correcto diagnóstico, el tratamiento médico adecuado, que no solo incluye la elección del fármaco antiepiléptico más apropiado sino también de la información entregada sobre la epilepsia a los pacientes a sus familias, la educación necesaria para cambiar sus actitudes y prejuicios, el desarrollo sociocultural, el apoyo de los sistemas públicos de salud y los programas de educación a la comunidad.

En lo laboral existe discriminación para obtener y mantener una fuente de empleo. A pesar que en algunos países desarrollados se están creando leyes para proteger a estos pacientes, no hay que olvidar que la educación sanitaria de los empleadores y

los compañeros de trabajo es un buen camino, ya que las leyes no cambian por sí solas las actitudes de la población. En algunos estudios de países desarrollados, la discriminación laboral alcanza a un 30- 40%. En Latinoamérica no tenemos estudios actuales, pero las cifras deben ser similares o mayores. En relación con las leyes para conducir vehículos no existe una uniformidad y no se dispone de leyes laborales con criterio para este tipo de problemas en la mayoría de los países latinoamericanos<sup>2</sup>

#### Aspectos clínicos:

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas.

Las crisis epilépticas son episodios limitados en los que se altera la función cerebral causada por una actividad anormal y excesiva de grupos de neuronas corticales. La activación neuronal viene dada por el potencial de membrana y este depende de las concentraciones de iones en el espacio intra y extracelular y del flujo de los mismos a través de la membrana, es decir, las crisis se originan ante un desequilibrio entre los procesos excitadores e inhibidores. En el sistema nervioso central el glutamato es el más importante entre los neurotransmisores excitadores y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) entre los inhibidores. Cada uno de ellos tiene receptores específicos que cambian de configuración

cuando el glutamato o el GABA o cualquier agonista se unen a ellos. Esto supone la apertura o cierre de distintos canales iónicos que originan intercambio de iones entre los espacios intra y extracelular alterando el potencial de membrana.

En las epilepsias parciales la descarga se inicia en un foco o grupo de neuronas de características anómalas, y en las generalizadas, de forma dispersa.

Se considera que una persona presenta epilepsia cuando ha experimentado dos o más crisis epilépticas separadas entre sí más de 24h, y epilepsia activa cuando ha tenido una o más crisis en los últimos 5 años. En el 30% de los pacientes la epilepsia se autolimita; otro 30% responde bien al tratamiento en monoterapia y puede suprimirse éste tras 2 a 5 años sin crisis; otro 20% responde al tratamiento, pero puede precisar politerapia y tiene tendencia a recidivar cuando se suspende la medicación, y en el 20% restante no es posible suprimir las crisis o se consigue a costa de efectos secundarios inaceptables.

Los síndromes epilépticos se caracterizan por un conjunto de signos y síntomas que incluyen el tipo de crisis, la localización anatómica, los factores desencadenantes, la edad de comienzo, la gravedad, la cronicidad, su

\*Química Farmacéutica. Participante de la Maestría en Farmacología Clínica

carácter diurno o nocturno, y algunas veces su pronóstico, pero que no tienen necesariamente una etiología común<sup>5</sup>.

### Aspectos terapéuticos:

Los fármacos antiepilépticos pueden clasificarse en antiepilépticos de primera generación<sup>3</sup> o clásicos y de segunda generación, los que disponemos en nuestro país se detallan en la Tabla 1.

Los antiepilépticos clásicos actúan básicamente sobre canales iónicos de sodio o calcio dependientes de voltaje. Los nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) han pretendido una acción más marcada sobre los principales neurotransmisores, favoreciendo la acción del GABA a distintos niveles (análogos, inhibidores de la receptación y de la degradación) o mediante efecto antiglutaminérgico. No obstante, en general actúan a varios niveles y con mecanismos todavía parcialmente desconocidos<sup>4</sup>.

En las Tablas 2 y 3 se resumen las características de los fármacos antiepilépticos según tipo de epilepsias donde se utilizan, mecanismos de acción, seguridad y efectos idiosincrásicos

### El Felbamato

El Felbamato fué sintetizado por primera vez en 1955, aunque comenzaron a estudiarse sus aplicaciones clínicas en 1982 en Estados Unidos. Químicamente es un carbamato (2-fenil-1,3-propanodiol dicarbamato), es eficaz en las crisis tónico clónicas

generalizadas y crisis parciales, ausencias típicas y atípicas, mioclonías y crisis atónicas<sup>5</sup>.

Fué aprobado por la FDA en 1993 en monoterapia y terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis parciales para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en niños, adolescentes y adultos en quienes hayan fallado otros Fármacos Antiepilépticos (FAE) en el control de las convulsiones<sup>5</sup>.

Actúa por múltiples mecanismos, los principales son el antagonismo de los receptores N-metil D - aspartato (NMDA), el agonismo de receptores GABAA y la inhibición de canales de sodio. El antagonismo del receptor NMDA por fijación a su sitio glicina es selectivo, con mayor capacidad de antagonizar los receptores con subunidades NR2B lo que podría explicar un mayor índice terapéutico respecto a otros antagonistas NMDA e incluso su eficacia en el síndrome de Lennox-Gastaut. También, reduce la liberación de ácido glutámico, lo que se ha atribuido a su efecto inhibitorio de canales de sodio presinápticos<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista farmacocinético, este fármaco se absorbe por vía oral rápida y completamente. El 25% se une a las proteínas del plasma; un 5% se elimina por metabolismo (hidroxilación y conjugación) y el otro 50% por la orina de forma inalterada. Induce el CYP3A4 e inhibe el CYP2C19 y la  $\beta$ -oxida-

ción. Tiene numerosas interacciones con otros antiepilépticos: aumenta las concentraciones de fenobarbital, fenitoína y valproato y en menor medida, las de lamotrigina y vigabatrina, reduce el nivel de carbamazepina, pero aumenta el de 10,11-epoxi-carbamazepina e induce el metabolismo de los anticonceptivos orales. A su vez, el nivel de felbamato es reducido por la carbamazepina, fenobarbital y fenitoína y es ligeramente reducido por la gabapentina<sup>4</sup>. Presenta una vida media de eliminación de unas 20hs, pero los inductores pueden reducirla a 13hs<sup>4</sup>.

Las reacciones adversas más características dependientes de la dosis, que se observan son diplopía, insomnio, visión borrosa, cefalea, vértigo y ataxia, así como anorexia, náuseas y vómitos que se observan sobre todo al comienzo del tratamiento, por lo que debe instaurarse de forma gradual. Durante el tratamiento crónico, las reacciones adversas más frecuentes son el insomnio y la pérdida de peso, así como una mayor incidencia de infecciones del sistema respiratorio.<sup>3</sup>

El felbamato produce reacciones idiosincrásicas graves como anemia aplásica (0,2-2 por 10.000 pacientes expuestos, es decir, unas 20 veces mayor que la carbamazepina, que parece menos frecuente en niños) y hepatotoxicidad (con una frecuencia similar al valproato). Esta toxicidad se atribuye a la formación del metabolito tóxico atropaldehído.<sup>4</sup>

## Objetivos

Como objetivo general se plantea identificar los problemas de seguridad y/o eficacia que presenta este fármaco a partir de la experiencia en el uso, y dentro de los objetivos específicos se plantea comparar la seguridad de felbamato y otros fármacos antiepilépticos disponibles en nuestro país

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática. Las bases de datos utilizadas a nivel internacional son PubMed y la Base de Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Academia Americana de Neurología.

En la Base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), disponible en <http://www.who.int> se realiza búsqueda con las palabras clave Felbamato, Antiepilépticos; en la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, disponible en <http://www.sefh.es>, y en la Academia Americana de Neurología, disponible en <https://www.aan.com> se empleó como palabra clave Felbamato, antiepilépticos y experiencia clínica.

En la base de datos de Pubmed, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, se emplea como palabra clave Drug-resistant epilepsy, Felbamate, Adverse effects y Treatment epilepsy. En esta base de datos los criterios de inclusión fueron 5 años,

Humanos, Full text y se consideró de exclusión a aquellos artículos de cuya lectura del resumen surja que no tienen relación con el tema a analizar

Finalmente, a nivel nacional, se realiza búsqueda en el Ministerio de Salud Pública (MSP), disponible en <http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/indicadores-nacionales-de-referencia-de-infecciones-hospitalarias-2013>, empleando como palabra clave formulario terapéutico de medicamentos (FTM) y Felbamato.

## Resultados:

Se ingresa al estudio un total de 7 artículos, uno de base de datos de la OMS, en la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se incluyó otro<sup>5</sup>, de la base de datos de la Academia Americana de Neurología se incluye uno. De Pubmed a partir de 1.917.367 artículos, luego de aplicar límites, criterios de inclusión y exclusión se identifican 3 artículos que luego de leer sus resúmenes se incluye a uno de ellos en el presente trabajo (Tabla 4). En otra búsqueda partiendo de 20.753 artículos, luego de aplicar límites, criterios de inclusión y exclusión se llega a 13 artículos los que se detallan en la Tabla 5. De ellos se ingresa al estudio <sup>3,9,10,11</sup>, el resto se excluyen por no estar relacionados con el objetivo del presente trabajo.

## Discusión

### Eficacia /Efectividad

En un estudio prospectivo<sup>9</sup>, se evaluó la experiencia de uso de

felbamato por casi 20 años. Se incluye a 77 individuos de un total de 637 pacientes, con un rango etario entre 10,3 y 68,8 años, promedio 40.4 años al inicio del estudio. Se los evalúa al año de exposición y en la última visita clínica. El estudio tuvo una duración entre 2.1 – 20.3 años, con un promedio de 7.4 años. En él se evalúa el efecto que puede producir la exposición crónica a felbamato en el peso; en los parámetros hematológicos y hepáticos, los efectos de la edad y las interacciones de otros fármacos antiepilépticos, modificaciones del clearance de felbamato y la eficacia durante el tratamiento crónico. Dentro de los efectos adversos observados se destaca que fueron de leve a moderados e incluyeron náuseas, anorexia, insomnio, dolores de cabeza y pérdida de peso.

Se encontró que no hubo cambios clínicamente significativos en las pruebas de laboratorio hematológicas o hepáticas durante el período de estudio. Se planteó que estos resultados apoyaban el concepto de que los efectos adversos de felbamato son idiosincrásicos.

Desde el punto de vista de la eficacia se identificó que la terapia con felbamato a largo plazo se asoció con reducciones significativas en las convulsiones generalizadas tónico clónicas (GTC) con una  $p=0,03$  y convulsiones simples parciales (SPS), con una  $p=0,02$ . La frecuencia de las crisis fue más baja en el último control, después

de varios años de tratamiento con felbamato, los resultados se detallan en la Tabla 5.

En relación con la pérdida de peso y la reducción en el Índice de Masa Corporal asociado con el uso de felbamato, parece ser secundario a la supresión del apetito, pero éste no se mantuvo durante el seguimiento, sino que se observa una recuperación del peso al final del estudio.

Se encontró que la edad avanzada se asocia con una significativa reducción del clearance del felbamato. Los pacientes mayores de 50 años de edad tuvieron un 31% de clearance menor en comparación con los pacientes más jóvenes y el efecto fue progresivo con la edad. En función que el felbamato sufre tanto eliminación hepática (50-60%) como renal (40-60%) se ha sugerido que la reducción del clearance de este fármaco en los pacientes mayores se debe a cambios en la excreción renal y el metabolismo oxidativo relacionados con la edad.

Este clearance más bajo sugiere ser un factor que contribuye a que los pacientes mayores sean más sensibles a la aparición de efectos adversos por lo que son más propensos a discontinuar la medicación.

En otro estudio<sup>10</sup> donde se realizó un ensayo controlado doble ciego contra placebo, con pacientes de edad entre 4 y 36 años, (N:73), se estudió la eficacia y seguridad de los pacientes

en el grupo de felbamato al agregarlo a otro plan de tratamiento. El promedio de edad fue de 12 años. El ensayo incluye una línea de base de 28 días seguido de una fase de 70 días de tratamiento doble ciego. Felbamato o placebo se agregó al régimen estándar de tratamiento al final de los 28 días. La eficacia se determinó por la frecuencia de aparición de convulsiones durante el período de monitorización. Los pacientes en el grupo de felbamato (n=37) presentaron un 34% menos de convulsiones atónicas y una reducción del 19% en la frecuencia total de las crisis en comparación con el grupo placebo (n=36) de 9% con  $p=0,01$  y 4%  $p=0,002$ , respectivamente. Los pacientes en el grupo de felbamato también tuvieron una reducción de las crisis tónico-clónicas ( $p=0,017$ ).

En general, el 50% de los participantes tuvieron por lo menos un 50% de reducción en la frecuencia de las convulsiones ( $p<0.01$ ) con una relación dosis – respuesta. Los efectos secundarios fueron en su mayoría leves y ocurrieron con poca frecuencia en los dos grupos. Los pacientes que estaban tomando felbamato como monoterapia presentaron menos efectos secundarios que los que presentaban una terapia combinada. Los eventos adversos más comunes atribuidos al felbamato fueron anorexia, insomnio y somnolencia.

En el tercer estudio analizado<sup>8</sup>, retrospectivo, se buscó identi-

ficar aquellos pacientes que respondían favorablemente al felbamato después de tratamientos con 3 o 4 fármacos antiepilépticos, se incluyen 50 pacientes (34 niños) de 4 meses a 17 años de edad (promedio 5.5). El promedio de fármacos antiepilépticos previos fue de 7.5. El Felbamato fue agregado en 43 pacientes y 7 pacientes en monoterapia. El promedio de duración de seguimiento fue de 1.1 año (2 semanas – 4.3 años). El Felbamato se discontinuó en 20 (40%) pacientes, en 13 pacientes (65%) por ineficacia, 5 pacientes (25%) por efectos secundarios y 2 pacientes (10%) por ineficacia y efectos secundarios. Los efectos adversos fueron reportados en 22 pacientes, ninguno de ellos presentaron anemia aplásica o hepatotoxicidad. En este estudio, el grupo de respondedores al tratamiento no difirieron significativamente de los no respondedores con respecto a diferentes variables, como la edad de inicio de la epilepsia, síndrome epiléptico, número de medicamentos antiepilépticos actuales, la duración de la epilepsia o la frecuencia de convulsiones previo a la iniciación de felbamato y duración del seguimiento. Sin embargo, los resultados mostraron una tendencia significativa en que la dosis máxima de felbamato fue menor y los pacientes eran mayores en el grupo de respondedores comparado con el no respondedores ( $p=0.072$  y  $p=0.028$ ). La reducción de la frecuencia de crisis de al menos el 50% se produjo en el 58% de los pacientes. Del mismo modo, hubo una reducción de

los ataques de 53% en pacientes con crisis de inicio parcial, y una reducción en un 79% de los niños tratados con felbamato como adyuvante y una reducción de un 56% de los adultos tratados con felbamato en monoterapia. El Felbamato se considera un antiepiléptico altamente eficaz en el síndrome de Lennox Gastaut, con la reducción de la frecuencia de convulsiones al menos 50% en 60% de los pacientes.

Sobre la base de su eficacia y los datos de seguridad, se recomienda un inicio más temprano de felbamato en niños con epilepsia refractaria.

Un panel de expertos de la American Academy of Neurology and American Epilepsy Society propuso una recomendación para el uso beneficioso del felbamato en el tratamiento de pacientes seleccionados con epilepsias refractarias a otros fármacos antiépilépticos. Existe evidencia de clase I en los casos que presentan convulsiones parciales en adultos entre 18 y 65 años como adyuvante y monoterapia y en el tratamiento del Síndrome de Lennox-Gastaut como terapia adyuvante. Se identificó evidencia de clase III en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de ausencia y convulsiones parciales en niños. Como ventaja frente a las terapias alternativas se mencionan menos sedación y pérdida de peso.

Hasta la fecha, sólo tres fármacos antiepilépticos, el felbamato, la lamotrigina y el topiramato

han demostrado su eficacia en la reducción de la frecuencia de convulsiones en pacientes con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome para el que felbamato puede ser el más eficaz.<sup>12</sup> Otros fármacos son comúnmente utilizados, incluyendo fenitoína, carbamazepina, y valproato.

### Seguridad

Dentro del año de aprobación, más de 110.000 pacientes usaron Felbamato, en ese periodo se reportaron casos de anemia aplásica e insuficiencia hepática por lo que la Food and Drug Administration (FDA) coloca una fuerte advertencia en la etiqueta, pero no retira el felbamato del mercado, basado en las recomendaciones de un panel de expertos<sup>9</sup>.

Desde 1994 a 2006 se reportó un total de 34 casos de anemia aplásica y 18 de falla hepática en EE.UU., muchos de ellos se reportaron durante el primer año de comercialización<sup>6</sup>. Además del riesgo de sufrir convulsiones, la morbilidad en pacientes con epilepsia puede derivar de los efectos secundarios asociados con la terapia de antiepilépticos.

Muchos de estos están asociados con somnolencia y dificultad de concentración, valproato, carbamazepina y topiramato se han asociado con el aumento de peso.

La mayoría de los fármacos antiepilépticos se han asociado con el riesgo de aparición de

una reacción idiosincrásica fatal, aunque a una frecuencia más baja que la que ocurre con felbamato. La fenitoína, carbamazepina y fenobarbital pueden estar asociada con erupción grave, anemia aplásica, o hepatotoxicidad fatal<sup>12</sup>. El valproato también se asocia con hepatotoxicidad, con una incidencia global de 1/10.000 a 49.000, pero el riesgo relativo es diferente en cierta subpoblaciones<sup>12</sup>. El riesgo es más bajo se da en los pacientes mayores de 20 años que reciben valproato en monoterapia, en cambio en los pacientes menores de 2 años que reciben valproato en politerapia, es 1/500 a 800<sup>12</sup>. La pancreatitis, a veces fatal, se ha visto con valproato. La lamotrigina, puede generar en forma rara eventos alérgicos graves en piel (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), que pueden requerir hospitalización<sup>12</sup>. En las poblaciones en situación de riesgo, la incidencia puede ser de 1/100. Hasta la fecha se han asociado a estas reacciones idiosincrásicas graves al uso de lamotrigina, topiramato y gabapentina.<sup>12</sup>

El uso de Felbamato disminuyó notablemente después de la advertencia que emitió la FDA, un año después de su comercialización referente a los reportes de anemia aplásica y hepatotoxicidad en Estados Unidos.<sup>6</sup>

A partir de la información obtenida durante 1993-1994, el riesgo de anemia aplásica en pacientes que toman felbamato se

estima en 1 caso por cada 7.900. El riesgo estimado de la falla hepática relacionada con exposición a este fármaco es de entre 1 por 34.000 individuos que lo consumen.<sup>12</sup> A pesar de estos riesgos, se estima que más de 10,000 pacientes utilizan fel-

bamato cuando los son refractarios a otros fármacos antiepilépticos<sup>12</sup>.

Otros riesgos asociados al uso del felbamato con pruebas de clase I incluyen trastornos gastrointestinales, cefalea, ano-

rexia, insomnio, mareos, diplopía, ataxia, y erupción cutánea. Con evidencia clase III, se asocia anemia aplásica, insuficiencia hepática, erupción grave como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.<sup>12</sup>

### Conclusiones

El felbamato es un medicamento eficaz. Es considerado de los únicos eficaces para el síndrome de Lennox-Gastaut, sin embargo, los clínicos deben evaluar los riesgos/beneficios y seleccionar los pacientes al realizar una intervención terapéutica con este producto, debido a las reacciones idiosincrásicas que puede producir como anemia aplásica y falla hepática.

En nuestro país no se comercializa y al compararlo con las alternativas terapéuticas disponibles en plaza surge que hay fármacos con eficacia similar, efectos adversos menores tolerables, y donde la incidencia de reacciones idiosincrásicas graves son de menor frecuencia.

Por todo lo expuesto no se recomienda el uso de éste fármaco como antiepiléptico de primera línea y de considerarse una intervención terapéutica con felbamato en donde el riesgo supere el beneficio se recomienda incluir a éste fármaco en un programa de farmacovigilancia activa.

### Recomendaciones

Se deberían tener en cuenta las siguientes consideraciones al indicar felbamato<sup>12</sup>:

**A.** Pacientes para quienes la relación riesgo/beneficio es compatible con el uso porque hay evidencia de clase I para el beneficio:

- Pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut de más de 4 años de edad que no responden a los antiepilépticos primarios
- Crisis parciales intratables en pacientes mayores de 18

años de edad que no han podido llegar a niveles terapéuticos estándar con fármacos antiepilépticos, (los datos indican una mejor relación riesgo/beneficio para felbamato utilizado como monoterapia)

- Pacientes en tratamiento con felbamato más de 18 meses

**B.** Pacientes para los que la evaluación actual del riesgo/beneficio no es compatible con el uso de felbamato:

- Nueva aparición de epilepsia en adultos o niños
- Pacientes que han experimen-

tado eventos adversos hematológicos previos significativos

- Pacientes en los que el seguimiento y el cumplimiento no permitirá un monitoreo cuidadoso

**C.** Pacientes incapaces de discutir los riesgos/beneficios (es decir, con retraso mental, discapacidad del desarrollo) y para quienes no está disponible para dar su consentimiento ningún padre o tutor legal

**D.** Pacientes en los que la relación riesgo/beneficio es poco clara y con base en los informes



de casos y opiniones de expertos (Clase III) solamente, pero bajo ciertas circunstancias, según la naturaleza y gravedad de los trastornos convulsivos del paciente, el uso felbamato puede ser apropiada en :

- Los niños con epilepsia parcial intratable
- Otras epilepsias generalizadas que no responden a los agentes primarios

- Pacientes que experimentan sedación inaceptable o efectos secundarios cognitivos con los antiepilépticos tradicionales
- Síndrome de Lennox-Gastaut menores de 4 años que no responde a otros antiepilépticos<sup>11</sup>

Los pacientes deben ser educados en cuanto a los primeros signos potencialmente gra-

ves hepáticos y hematopoyéticos como ser hematomas de fácil aparición, sangrados, fatiga, fiebre. Se sugieren pruebas de función hepática al inicio del estudio y cada 1 a 2 semanas para el primer año de tratamiento e identificar los cambios hematológicos antes de que aparezcan los síntomas.

**t** **Tabla 1:** BClasificación de los fármacos antiepilépticos disponibles en nuestro país

Antiepilépticos clásicos	Antiepilépticos de nueva generación	Benzodiazepínicos anticonvulsivantes	Otros
Carbamazepina	Gabapentina	Clobazam	ACTH
Etosuximida	Lacosamida	Clonazepam	
Fenitoína	Lamotrigina	Diazepam	
Fenobarbital	Levetiracetam		
Oxcarbazepina	Pregabalina		
Primidona	Topiramato		
Valproato	Vigabatrin		

**t** **Tabla 2:** Características de los Fármacos Clásicos Antiepilépticos<sup>3,4</sup>

Fármaco	Tipos de Epilepsia	Mecanismos de acción	Efectos adversos	Efectos idiosincrásicos	Controles recomendados
<b>Carbamazepina</b>	Tratamiento de crisis tónico clónicas parciales, generalizadas, mixtas. Niños y adultos, mono y politerapia	Inhibición de la entrada de sodio bloqueando de forma selectiva las descargas de alta frecuencia	Náuseas, cefaleas, mareo, somnolencia, diplopía e incoordinación) vértigo, ataxia, diplopía, somnolencia, náuseas, vómitos, astenia, secreción inadecuada de ADH e hiponatremia		
<b>Etosuximida</b>	Tratamiento del pequeño mal epilepsia generalizada idiopática con ausencias		alteraciones gastrointestinales (dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos e hipo) y la somnolencia; también se han descrito lupus y eritema multiforme, y de forma ocasional depresión de la médula ósea		

continúa...

Fármaco	Tipos de Epilepsia	Mecanismos de acción	Efectos adversos	Efectos idiosincrásicos	Controles recomendados
<b>Fenitoína</b>	Tratamiento del status epiléptico, crisis generalizadas, crisis parciales. Tratamiento de convulsiones en neurocirugía.	inhibición de los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. reduce la liberación de ácido glutámico,	Nistagmo sin diplopía, disartria y alteraciones moderadas de la coordinación, ataxia, visión borrosa y diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad de deambulación, encefalopatía con alteraciones cerebelosas y troncoencefálicas que implican la conducta y la conciencia, coma y convulsiones.	hepatitis , dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, reacciones tipo lupus y anemia megaloblástica	
<b>Fenobarbital</b>	Tratamiento de crisis generalizadas y parciales. Sedación	Facilita la acción del GABA, uniéndose al canal de cloro del receptor GABAA prolongando el tiempo durante el que se encuentra abierto, sin afectar la frecuencia de apertura ni la conductancia			
<b>Oxcarbazepina</b>	Crisis Parciales adultos y niños > 6 años Politerapia	Bloquea canales sodio dependientes de voltaje	Somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, aumento de peso, náuseas	Alergia (rash), alergia cruzada con Carbamazepina 30%	Natremia
<b>Primidona</b>	eficaz en algunos pacientes resistentes al fenobarbital				
<b>Valproato</b>	Tratamiento de crisis generalizadas, parciales, mixtas.				Funcional hepático

**Tabla 3:** Características de los Fármacos Antiepilepticos de segunda generación<sup>3,4</sup>

Fármaco	Tipos de Epilepsia	Mecanismos de acción	Efectos adversos	Efectos idiosincrásicos	Controles recomendados
<b>Gabapentina</b>	Crisis parciales Mono/Politerapia	Análogo del GABA	Sedación, ataxia, cefalea, diplopía, fatiga	---	---
<b>Felbamato*</b>	14 años con síndrome Lennox refractario en politerapia.	Bloquea canales de sodio y voltaje dependientes y antagoniza receptores MNDA	Insomnio, pérdida de peso, alteraciones gastrointestinales, somnolencia, cambios del comportamiento	Anemia aplásica, fallo hepático	Hemograma/Perfil hepático

Fármaco	Tipos de Epilepsia	Mecanismos de acción	Efectos adversos	Efectos idiosincrásicos	Controles recomendados
<b>Lamotrigina</b>	Crisis parciales y generalizadas Mono/ Politerapia	Bloquea canales sodio dependientes de voltaje	Somnolencia/insomnio, diplopía, ataxia, cefalea, náuseas	Alergia (Rash), hepatotoxicidad, Síndrome de St. Jonson, Fallo multiorgánico	Introducción más lenta si asociado a Valproato
<b>Levetiracetam</b>	Crisis Parciales Politerapia		Somnolencia, mareo, astenia, infección, psicosis, náuseas	---	---
<b>Topiramato</b>	Crisis Parciales y generalizadas. Síndrome Lennox Mono/ Politerapia	Bloquea canales de sodio y canales de calcio voltaje dependiente. Antagonista glutaminérgico	Pérdida de peso, parestesias, litiasis renal, ataxia, somnolencia, temblor, alteración cognitiva, depresión, labilidad emocional	---	---
<b>Vigabatrin</b>	Síndrome West. Mono/ Politerapia	Inhibe GABA transaminasa	Sedación, cefalea, ataxia, confusión, alteraciones del comportamiento. Aumento de peso, temblor	---	Campimetrías periódicas
<b>Lacosamida</b>	Crisis parciales con o sin generalización a partir 16 años	provoca un aumento selectivo de la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables	trastornos del sistema nervioso y trastornos gastrointestinales; siendo los más frecuentes: mareos, dolor de cabeza, diplopía y náuseas.		
<b>Clonazepam</b>	Tratamiento del pequeño mal, crisis generalizadas primarias o secundarias, crisis focales, status epiléptico.				
<b>Zonisamida*</b>	convulsiones tonicoclónicas, crisis parciales, ausencias, mioclonías y crisis atónicas	Actúa por múltiples mecanismos y se considera que los principales son la inhibición de canales de sodio y de calcio T.	Somnolencia, mareos y anorexia. Agitación, irritabilidad, confusión, depresión, ataxia, trastornos de la memoria. Alteraciones cognitivas y de la conducta, psicosis, molestias abdominales, pérdida de peso, nefrolitiasis (2%) e hipohidrosis	Exantemas y reacciones de hipersensibilidad. Alteraciones hematológicas	

Fármaco	Tipos de Epilepsia	Mecanismos de acción	Efectos adversos	Efectos idiosincrásicos	Controles recomendados
<b>ACTH</b>	síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut	Desconocido	Síndrome de Cushing, irritabilidad e hipertensión, sepsis, glucosuria, alteraciones electrolíticas e insuficiencia cardíaca		

\*No se encuentran disponibles en nuestro país

## ANEXO II

**t** Tabla 4: Resultados de segunda búsqueda en Pubmed

Search	Query	Items found
#7	Search ((Felbamate) AND Adverse effects) AND Drug-resistant epilepsy Filters: Full text; published in the last 10 years; Humans	3
#6	Search ((Felbamate) AND Adverse effects) AND Drug-resistant epilepsy Filters: published in the last 10 years; Humans	5
#4	Search ((Felbamate) AND Adverse effects) AND Drug-resistant epilepsy	23
#3	Search Adverse effects	1911824
#2	Search Felbamate	690
#1	Search Drug-resistant epilepsy	4853

**t** Tabla 5: Resultados de segunda búsqueda en Pubmed

Search	Query	Items found
#16	Search (Felbamate) AND (treatment epilepsy AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh]) Filters: Free full text; published in the last 10 years; Humans	13
#15	Search (Felbamate) AND (treatment epilepsy AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh]) Filters: published in the last 10 years; Humans	62
#11	Search treatment epilepsy Filters: Full text; published in the last 10 years; Humans	20753
#2	Search Felbamate	690

## ANEXO III

**t** Tabla 6: Resultado en las convulsiones

Table 2. Seizure outcome						
	GTC	GTC	CPS	CPS	SPS	SPS
	T1 versus T2	T1 versus T3	T1 versus T2	T1 versus T3	T1 versus T2	T1 versus T3
≥ 50% reduction	23/43 (53%)	29/43 (67%)	18/38 (63%)	24/38 (63%)	9/25 (36%)	16/25 (64%)
≥ 75% reduction	20/43 (47%)	27/43 (63%)	10/38 (26%)	20/38 (53%)	5/25 (20%)	12/25 (48%)
Seizure free	16/43 (37%)	26/43 (60%)	6/38 (16%)	13/38 (34%)	5/25 (20%)	12/25 (48%)

GTC: generalized tonic clonic; CPS: complex partial seizure; SPS: simple partial seizure

## Bibliografía

1. Pérez Galdos P. Costo médico directo de la epilepsia en la población hospitalaria del Hospital III Miguel Grau de EsSalud. *Acta méd. peruana* 2010; 1 (27) Lima. Perú ,ISSN 1728-5917
2. Guías para asistencia y tratamiento de las personas con epilepsia y para el personal de la salud, 2008 URL disponible en: <http://neurologiauruguay.org/home/images/guiaepilepsia.pdf>, Rev. 5/12/2015
3. Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica, URL disponible en <http://www.ibe-epilepsy.org/downloads/Latin%20American%20Regional%20Report%20Spanish.pdf>, Rev 5/12/2015
4. Florez J., *Farmacología Humana*, 5ta edición España: Elsevier Masson; 2008
5. Saíz Díaz, Antiepilepticos: Aportación de los nuevos fármacos Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 33-40. URL disponible en: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28\\_2nervioso.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_2nervioso.pdf), Rev. 5/12/2015
6. John M. Pellock, Edward Faught, E. Leppik, Shlomo Shinnar, Mary L. Zupanc, Felbamate: Consensus of current clinical experience, *Epilepsy Research* 71 (2006) 89–101
7. Grosso S, Cordelli DM, Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Berardi R, Balestri P. Efficacy and safety of felbamate in children under 4 years of age: a retrospective chart review. *Eur J eurol.* 2008 Sep;15(9):940-6. Rev. 5/12/2015
8. Eli Heyman, Noa Levin, Eli Lahat, Orna Epstein, Revital Gandelman-Marton, Efficacy and safety of felbamate in children with, refractory epilepsy, *European Journal of Paediatric Neurology*, 18 (2014) 658-662, Rev 5/12/2015
9. White JR, Leppik IE, Beattie JL, Walczak TS, Tran TA, Rarick JO, Vaher P, Long-term use of felbamate: clinical outcomes and effect of age and concomitant antiepileptic drug use on its clearance. *Epilepsia.* 2009 Nov;50(11):2390-6. URL disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02187.x/epdf>, Rev 5/12/2015
10. Georgia D. Montouris, James W. Wheless, and Tracy A. Glauser, The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome, *Epilepsia*, 55 (Suppl.4):10-20, 2014, Rev 5/12/2015
11. Brodie MJ., Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure.* 2010 Dec;19(10):650-5. Rev 5/12/2015
12. J. French, M. Smith, E. Faught, L. Brown, Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy, Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, *Neurology* May 1, 1999 vol. 52 n°. 8 1540, URL disponible en: <http://www.neurology.org/content/52/8/1540.full>, Rev. 5/12/2015