

**Manejo y tratamiento
de crisis epilépticas en
pacientes con tumores
cerebrales y cánceres
sistémicos**

Actualización 2017



GEINO

GRUPO ESPAÑOL DE
INVESTIGACIÓN EN
NEUROONCOLOGÍA

GRUPO DE ESTUDIO DE NEUROONCOLOGÍA SEN

Paciente con tumor cerebral y crisis epilépticas

Proceso diagnóstico

- Documentar mediante **historia clínica** que el paciente presenta crisis epilépticas (al menos una crisis epiléptica)
- Objetivar la existencia y extensión del tumor mediante **neuroimagen** (en el caso de tumor previo si empeoran o cambia el tipo de crisis, sospechar progresión)
- Valorar la **información disponible del tumor** (tipo y posibles tratamientos a realizar) y del **paciente** (perfil clínico). Es aconsejable disponer de analítica previa.

Tratamiento farmacológico

- **Empleo de corticoides solo si existe edema sintomático** (Dexametasona 4-16 mg/24 h, repartidos en 1 toma o en 2 diarias) y disminuir rápidamente a la dosis mínima necesaria para mantener el estado neurológico. La administración de corticoides y la hiperglucemia se han relacionado con un empeoramiento de la supervivencia en los glioblastomas y los efectos secundarios (miopatía, Cushing, insuficiencia suprarrenal, fragilidad capilar, osteoporosis, etc.) disminuyen la calidad de vida y pueden confundir la evolución de la enfermedad.
- **Iniciar** tratamiento con un **fármaco antiepiléptico (FAE) adecuado** al tipo de crisis e individualizado al paciente.

Perfil farmacológico ideal de FAEs en pacientes oncológicos

- Priorizar **FAEs con evidencia de efecto sinérgico antineoplásico *in vitro***.
- **Eficaz** en el tratamiento de **crisis parciales y/o secundariamente generalizadas**. Preferiblemente nivel evidencia A o B en monoterapia (ILAE 2013)
- **Perfil farmacocinético adecuado** (interacciones).
- **Perfil de efectos adversos bajo** (evitar efectos cognitivos y cutáneos, fundamentalmente si se prevee realizar radioterapia).
- Presentación en **diferentes vías de administración** (formulación iv).
- **Rápida titulación**.

**Los FAEs han sido clasificados en orden de preferencia como monoterapia o terapia añadida en base a estos 6 criterios. (Véase: Huberfeld G, Vecht CJ. Nat Rev Neurol. 2016;12: 204-16).*

Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/ día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/ día	No precisa	300-600 mg/ día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/ día	50 mg/ semana	100-300 mg/ día	Monoterapia	Unión receptor GABA
Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/ día	100 mg/ semana	400-600 mg/ día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/ día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/ día 100-200 mg/ día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/ día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/ día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/ día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca

Perfil farmacocinético adecuado

Se recomiendan **fármacos con perfil de interacciones bajo** con otros fármacos (quimioterapia, corticoides, antidepresivos, otros antiepilépticos...). **Se han de evitar fundamentalmente los fármacos inductores.**

Perfil interacciones ALTO Influyen y son influidos	Perfil interacciones MEDIO No influyen pero son influidos	Perfil interacciones BAJO No influyen y no son influidos
Carbamazepina (inductor)	Lamotrigina	Levetiracetam
Fenitoína (inductor)	Eslicarbazepina	Lacosamida
Fenobarbital (inductor)	Oxcarbazepina	Brivaracetam
Ácido Valproico (inhibidor)	Zonisamida	
	Perampanel	

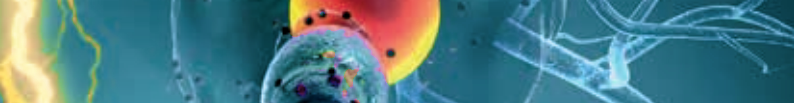
(Tabla extraída y adaptada de: Patsalos PN. Drug Interactions between the newer antiepileptic drugs. Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 1045-61).

Perfil de efectos adversos bajo

Se recomienda utilizar un **fármaco con perfil de efectos adversos bajo.**

Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>



Eslicarbazepina	Graves: No reportados Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso
Fenitoína	Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.
Fenobarbital	Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis
Lacosamida	Graves: Bloqueo AV (poco frecuente) Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía
Lamotrigina	Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis) Leves: Astenia, cefalea, mareo, anomalías de coordinación, tics (niños), insomnio
Levetiracetam	Graves: No reportados Leves: Astenia, somnolencia, cefalea, irritabilidad/cambios de comportamiento, nasofaringitis, fatiga, mareo, nerviosismo
Oxcarbazepina	Graves: Hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia
Perampanel	Graves: Ideación suicida (poco frecuente) Leves: Mareo, somnolencia, irritabilidad, agresividad, alteración del apetito
Zonisamida	Graves: Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños) Leves: Fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, fatiga, somnolencia

Diferentes vías de administración

Fármacos disponibles en forma intravenosa

Fármaco	Presentación	Dosis inicio	Dosis mantenimiento
Ácido Valproico (Depakine®) (Genérico)	Vial 400 mg	15 mg/kg en 3-5 min	Perfusión de 1 mg/kg/h (máximo 25 mg/kg)
Brivaracetam (Briviact®)	Vial 50 mg	50-100 mg/día	50-200 mg/día
Fenitoína (Fenitoína Rubio®) (Genérico)	Vial 250 mg	18 mg/kg	300-600 mg/día o 5-7 mg/kg/día
Fenobarbital (Luminal®) (Genérico)	Vial 200 mg (Puede usarse I.M.)	10 a 20 mg/kg a 60 mg/min (empleo en UCI)	Infusion 0,1 mg/kg/min
Lacosamida (Vimpat®)	Vial 200 mg	200 mg bolus/ 400 mg si status	200-400 mg/día
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	Vial 500 mg	500 mg/12 h en infusión continua (15 min), dilución en 100 ml suero fisiológico*	1.000-3.000 mg/día

*Valorar utilizar dosis de 10-30 mg/kg según respuesta, dilución de la dosis en 100 ml de suero fisiológico.

Recomendaciones de tratamiento: GBM (Glioblastoma) o AA (Astrocitoma Anaplásico)

Monoterapia

1ª opción Levetiracetam o Ácido valproico (efectos antineoplásicos descritos)

2ª opción Lacosamida

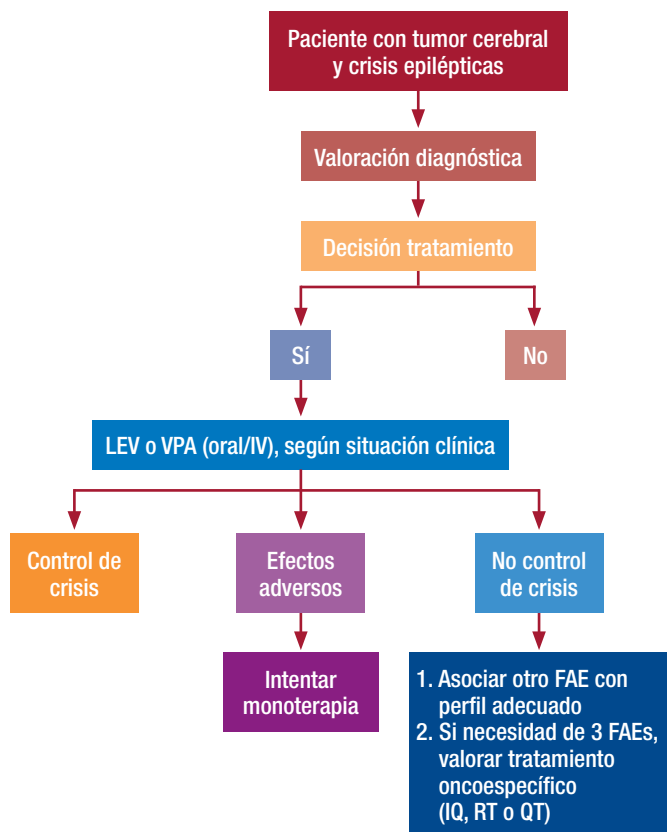
Recomendaciones de tratamiento en terapia añadida

1ª opción Combinación de los anteriores

2ª opción Brivaracetam (presentación IV)

3ª opción* Eslicarbazepina, o bien Perampanel, o bien Carbamazepina, o bien Oxcarbamazepina, o bien Fenitoína

**Lamotrigina por su titulación muy lenta y zonisamida por su potencial efecto secundario con acidosis metabólica y por tanto interacción con la temozolamida no están incluidas.*



Recomendaciones tratamiento cáncer sistémico, metástasis cerebrales o tumores cerebrales (excepto AA o GBM)

Monoterapia

Levetiracetam o Lacosamida*

Recomendaciones de tratamiento en terapia añadida

1ª opción	Combinación de los anteriores
2ª opción	Ácido Valproico, o bien Brivaracetam, o bien Carbamazepina, o bien Eslicarbazepina, o bien Fenitoína, o bien Lamotrigina, o bien Oxcarbazepina, o bien Perampanel, o bien Zonisamida

Si status: seguir el tratamiento estándar (AES SE guideline 2016)

1er tratamiento	Rivotril 0,5 mg y valorar repetir otra dosis de rivotril 0,5 mg (nivel evidencia A)
2º tratamiento (nivel evidencia U)	– Fenitoína 20 mg/kg IV – Ácido Valproico 20-40 mg/kg IV – Levetiracetam bolus de 4.000 mg IV

*Menor experiencia.

Profilaxis

Ningún estudio randomizado ha mostrado eficacia del tratamiento antiépiléptico profiláctico después de la cirugía en pacientes sin crisis epilépticas.

El tratamiento se retirará en 1-2 semanas posterior a la cirugía.

Se emplearán fármacos con el perfil más idóneo.

Recomendación

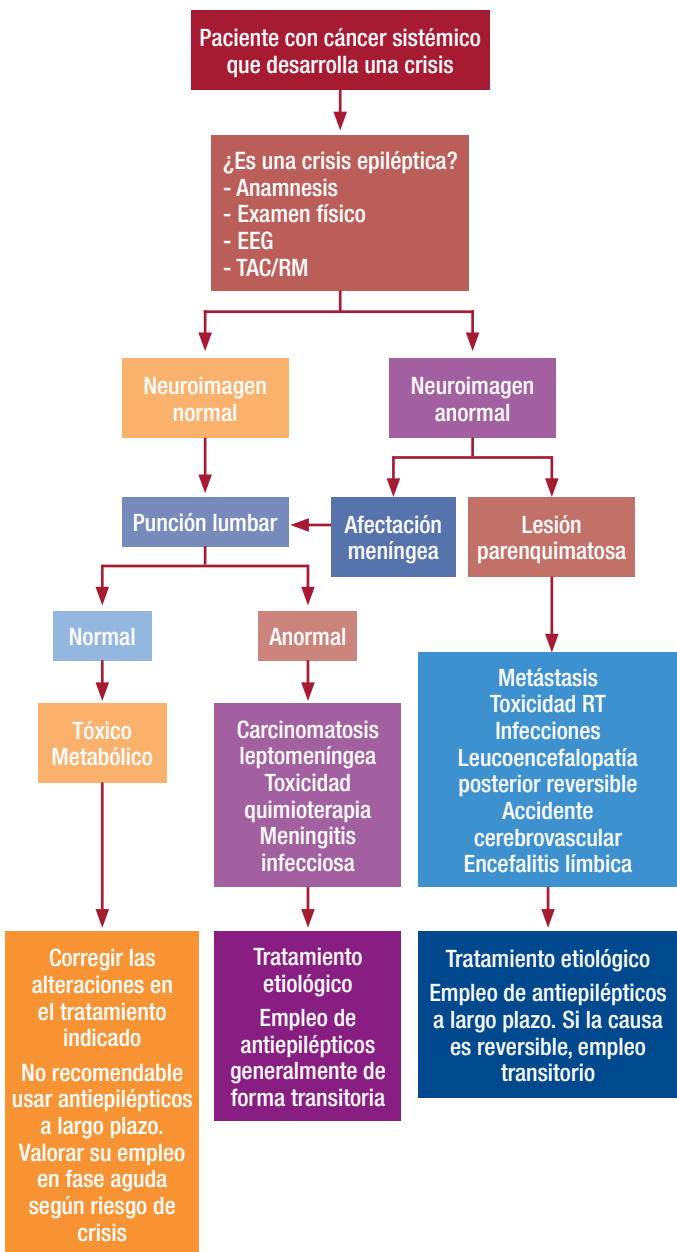
Levetiracetam 500 mg c/12 horas durante una semana.

Paciente con cáncer sistémico y crisis epilépticas

Etiología

Causa	Comentarios
Metástasis	<ul style="list-style-type: none">– Parénquima– Leptomeningeas– Durales
Trastornos metabólicos	<ul style="list-style-type: none">– Hiponatremia (considerar síndrome de secreción inadecuada de ADH)– Hipoglucemia– Hipoxia– Hipocalcemia– Hipomagnesemia
Enfermedad cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none">– Ictus isquémicos o hemorrágicos
Infecciones	<ul style="list-style-type: none">– Considerar meningitis o encefalitis por gérmenes oportunistas
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none">– Encefalopatía postradioterapia aguda:<ul style="list-style-type: none">- 2 semanas postratamiento- Producida por edema- Tratable con dexametasona (2-12 mg/24 horas)– Encefalopatía postradioterapia diferida:<ul style="list-style-type: none">- Meses/años tras tratamiento- Tratar crisis con FAES
Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none">– Más frecuente si dosis intravenosas muy altas o administración intratecal– Frecuentemente coexiste encefalopatía aguda (confusión o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)– Fármacos implicados:<ul style="list-style-type: none">- Antimetabolitos (metotrexato, citarabina, 5-fluorouracilo)- L-asparaginasa- Alcaloides de la Vinca (vincristina, etopósido)- Inhibidores de la topoisomerasa- Alquilantes (cisplatino, carmustina, dacarbazina, busulfán)
Fármacos de soporte	<ul style="list-style-type: none">– Opioides (meperidina)– Antieméticos (fenotiazinas, butirofenonas, odansetrón)– Antibióticos (penicilina, imipenem)
Otros fármacos	<ul style="list-style-type: none">– Ciclosporina:<ul style="list-style-type: none">- No siempre en asociación a niveles altos- Se ha relacionado con esclerosis mesial temporal– Interferón– Interleukina-2– Octeótrido
Síndromes paraneoplásicos	<ul style="list-style-type: none">– Encefalitis límbica

Algoritmo diagnóstico



Autores

Luis Bataller

Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Valencia.

Jordi Bruna

Unidad de Neuro-Oncología. Institut Catalá de Oncología-Hospital Univer-
sitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Javier Pardo

Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Hospital Universitario Infanta Elena.
Hospital General de Villalba. Madrid.

Marta Simó

Unidad de Neuro-Oncología. Institut Catalá de Oncología-Hospital Univer-
sitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.



GRUPO DE ESTUDIO DE NEUROONCOLOGÍA SEN