

**MANEJO Y TRATAMIENTO DE CRISIS EPILÉPTICAS  
EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES  
Y CÁNCERES SISTÉMICOS  
2021**

# MANEJO Y TRATAMIENTO DE CRISIS EPILÉPTICAS EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES Y CÁNCERES SISTÉMICOS 2021

## ÍNDICE

ETIOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN  
PACIENTES CON TUMOR CEREBRAL Y CÁNCERES SISTÉMICOS | [Página 5](#)

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO CRISIS EPILÉPTICA  
EN EL PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL Y CÁNCERES SISTÉMICOS | [Página 5](#)

PERFIL FARMACOLÓGICO IDEAL DE FAes EN PACIENTES ONCOLÓGICOS | [Página 6](#)

FAes UTILIZADOS EN CRISIS FOCALES Y CON EVOLUCIÓN  
A CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS BILATERALES | [Página 6](#)

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA | [Página 7](#)

PERFIL FARMACOCINÉTICO Y DE EFECTOS ADVERSOS | [Página 7](#)

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO TUMORES Y METÁSTASIS  
CEREBRALES O CÁNCER SISTÉMICO | [Página 8](#)

PROFILAXIS | [Página 9](#)

ABREVIATURAS | [Página 10](#)

REFERENCIAS | [Página 11](#)

© 2021 GEINO

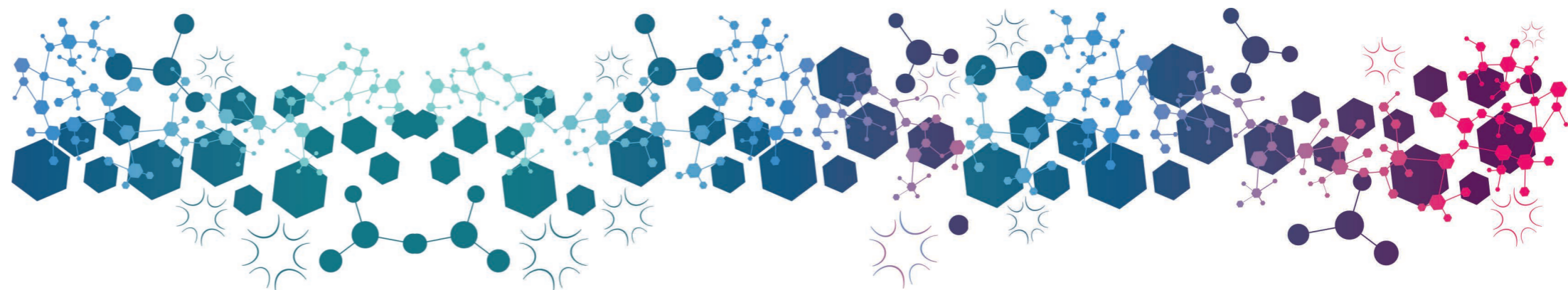
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

Editado por:



MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.  
Balmes 243 esc. A - 5º 1ª  
08006, Barcelona  
Tel.: (34) 93 434 44 12  
Fax.: (34) 93 253 11 68

El contenido de esta guía es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.



## ETIOLOGÍA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN PACIENTES CON TUMOR CEREBRAL Y CÁNCERES SISTÉMICOS

### a. Relacionada con afectación del SNC

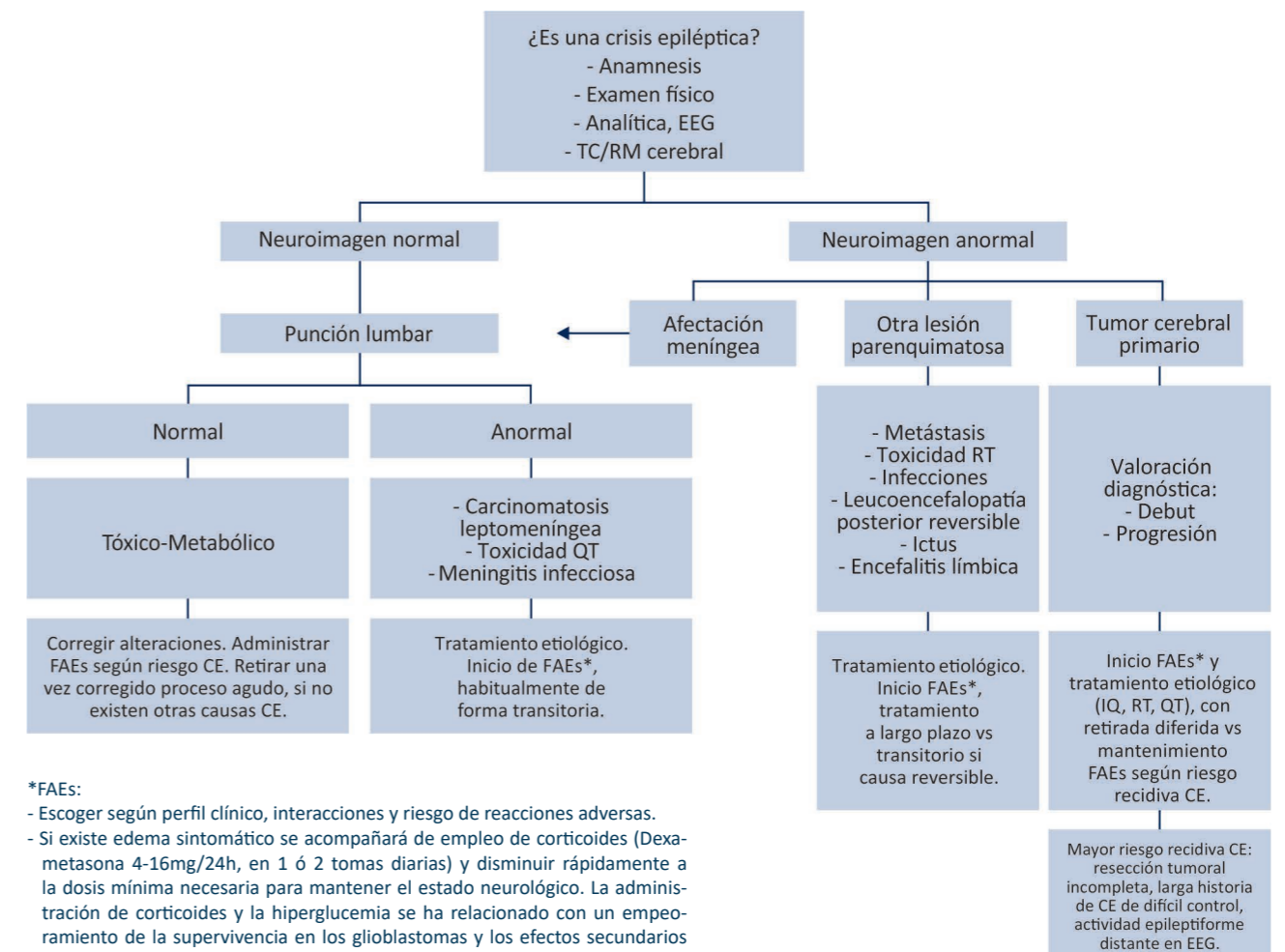
- Tumor cerebral primario
- Metástasis cerebrales (parénquima, leptomeníneas, durales).
- Enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico / hemorrágico).
- Infecciones (meningitis o encefalitis por gérmenes oportunistas).
- Síndromes paraneoplásicos (encefalitis límbica).

### b. Relacionada con el tratamiento

- Quimioterapia: antimetabolitos (metotrexato, citarabina, 5-fluoracilo), L-asparaginasa, alcaloides de la vinca (vincristina, etopósido), inhibidores de la topoisomerasa, alquilantes (cisplatino, carmustina, dacarbazina, busulfán).
- Más frecuente si dosis IV muy altas o administración intratecal.

- Frecuente coexistencia de encefalopatía aguda (confusión o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).
- Otros fármacos: opioides (meperidina), neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, antibióticos (cefalosporinas, carbapenémicos), ondansetrón.
- Tóxico/metabólico: insuficiencia renal o hepática, síndrome de lisis tumoral, púrpura trombótica trombocitopénica, alteraciones hidroelectrolíticas, hipoglucemia, hipoxia/embolismo pulmonar, etc.
- Radioterapia craneal: encefalopatía post-radioterapia
  - Aguda: 2 semanas post-tratamiento, producida por edema, tratamiento con dexametasona (2-12mg/24horas).
  - Diferida: meses/años post tratamiento, radionecrosis, tratamiento con FAEs.

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO CRISIS EPILÉPTICA EN EL PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL Y CÁNCERES SISTÉMICOS



\*FAEs:

- Escoger según perfil clínico, interacciones y riesgo de reacciones adversas.
- Si existe edema sintomático se acompañará de empleo de corticoides (Dexametasona 4-16mg/24h, en 1 ó 2 tomas diarias) y disminuir rápidamente a la dosis mínima necesaria para mantener el estado neurológico. La administración de corticoides y la hiperglucemia se ha 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.

## PERFIL FARMACOLÓGICO IDEAL DE FAEs EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

- Priorizar FAEs con evidencia de efecto sinérgico antiepileptoplástico in vitro.
- Eficaz en el tratamiento de crisis focales y con evolución a una crisis tónico-clónica bilateral.
- Titulación rápida.
- Presentación en diferentes vías de administración (formulación IV).
- Perfil farmacocinético adecuado (interacciones).
- Perfil de efectos adversos bajo (si previsión de RT especial atención en efectos cognitivos y cutáneos).

## FAEs UTILIZADOS EN CRISIS FOCALES Y CON EVOLUCIÓN A CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS BILATERALES

FÁRMACO	DOSIS INICIO (mg/día)	ESCALADA (semanal si no se indica)	DOSIS HABITUAL MANTENIMIENTO (mg/día)	Nº TOMAS/DÍA	*INDICACIÓN DE INICIO	MECANISMO DE ACCIÓN PRINCIPAL	METABOLISMO Y ELIMINACIÓN
<i>1ª generación</i>							
Fenitoína	100-300	50-100	200-600	2-3	Monoterapia	Bloquea canales de Na+	Hepático
Carbamazepina	100-200	200	400-1200	2-3	Monoterapia	Bloquea canales de Na+	Hepático
Ácido Valproico	500-600	200-500	1000-3000	2-3 (1-2 crono)	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA	Hepático
<i>2ª generación</i>							
Lamotrigina	25 Asociada VPA: 12,5 Asociada inductor: 50	25-50 Asociado a VPA: 25/1-2 semanas	100-300 monoterapia y VPA 100-500 inductores	2-3	Monoterapia	Bloquea canales de Na+	Hepático: 90 % Renal: 10 %
Topiramato	25-50	25-50	200-500	2	Monoterapia	Bloquea canales de Na+/Ca+ y unión GABA	Hepático: 40 % Renal: 60 %
Oxcarbazepina	300-600	300-600	900-2400	2	Monoterapia	Bloquea canales de Na+	Hepático: 50 % Renal: 50 %
Levetiracetam	500-1000	500-1000	1000-3000	2	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)	Hepático: 24 % Renal: 66 %
Zonisamida	50-100	100	300-500	1-2	Monoterapia	Bloquea canales de Na+/Ca+	Hepático: 70 % Renal: 30 %
<i>3ª generación</i>							
Lacosamida	50-200	50-100	200-400 Hasta 600 mg/día en monoterapia	2	Monoterapia	Modulador canales de Na+	Hepático: 24 % Renal: 66 %
Eslicarbazepina	400-800	400 ó sin escalada	400-1600	1	Monoterapia	Bloquea canales de Na+	Hepático 30 % Renal: 70 %
Perampanel	2	2/2-4 semanas	4-12	1 al acostarse	Terapia añadida	Antagonista Receptor AMPA	Hepático
Brivaracetam	50-100	150-100 ó sin escalada	100-200	2	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)	Hepático / Amidasas

\*Todas las indicaciones de inicio tienen NE I.

- El inicio de dosis escalado en monoterapia, buscando un rango bajo-medio de dosis, es el abordaje más adecuado. (NE II).
- Las características farmacocinéticas de un FAE pueden tener relevancia clínica, modificando los perfiles de eficacia y seguridad de otros fármacos tanto antiepilepticos como de otro tipo.

## ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

En los pacientes oncológicos es más probable que en ocasiones precisen de administración parenteral debido al mayor riesgo de intervenciones quirúrgicas o a problemas en la ingesta oral por mucositis, obstrucción intestinal o vómitos inducidos por quimioterapia.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS INICIO // si Estatus Epiléptico	DOSIS MANTENIMIENTO desde del inicio*
Fenitoína	Vial 250mg	18mg/kg // 20-30mg/kg (>20min, NE I)	200-600mg/día
Ácido Valproico	Vial 400mg	15mg/kg // 20-40mg/kg (10-15 min, NE I)	Perfusion 1mg/kg/h
Levetiracetam	Vial 500mg	500-1000mg // 3000-4500 mg (30-60mg/kg; 10-15min, NE I)	1000-3000mg/día
Lacosamida	Vial 200mg	100-200mg // 100-400mg (6mg/kg; 15min, NE III)	100-400mg/día 600 mg/día en monoterapia
Brivaracetam	Vial 50mg	50-100mg // 100-200mg (10-15 min, NE IV)	50-200 mg/día

\*Las dosis de mantenimiento en el estatus epiléptico pueden ser superiores.

## PERFIL FARMACOCINÉTICO Y DE EFECTOS ADVERSOS

Se han de evitar fundamentalmente los fármacos inductores potentes. Se recomiendan fármacos con perfil de interacciones bajo con otros fármacos (quimioterapia, corticoides, antidepresivos, otros FAEs...) y con perfil de efectos adversos bajo. Los FAEs de 2ª y 3ª generación tienen mejor perfil de interacciones y menos efectos adversos.

FÁRMACO	ACCIÓN SOBRE METABOLISMO DE OTROS FÁRMACOS	EFECTOS ADVERSOS GRAVES	EFECTOS ADVERSOS LEVES
<i>1ª generación</i>			
Fenitoína	Inductor potente.	Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis.	Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), osteoporosis. NRL: confusión, disartria, diplopía, ataxia, neuropatía sensitiva.
Carbamazepina	Inductor potente.	Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular.	Leucopenia, hiponatremia. NRL: somnolencia, mareo, cefalea, diplopía.
Ácido Valproico	Inhibidor potente.	Hepatitis inmunoalérgica (niños <2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico.	Molestias gastrointestinales, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia. NRL: temblor, mareo.
<i>2ª generación</i>			
Lamotrigina	Ninguna.	Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis).	Astenia, insomnio. NRL: mareo, temblor, diplopía.
Topiramato	Inductor débil, solo a dosis elevadas. Inhibidor CYP2C19.	Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños), glaucoma.	Pérdida peso, náuseas, acidosis metabólica. NRL: depresión, afasia, parestesias, somnolencia, mareo.
Oxcarbazepina	Inductor moderado	Hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia.	Náuseas. NRL: mareo, ataxia, diplopía, somnolencia.

FÁRMACO	ACCIÓN SOBRE METABOLISMO DE OTROS FÁRMACOS	EFFECTOS ADVERSOS GRAVES	EFFECTOS ADVERSOS LEVES
<b>2ª generación</b>			
Levetiracetam	Ninguna.	No reportados.	Infección, astenia. NRL: somnolencia, cefalea, irritabilidad/cambios de comportamiento, ansiedad, depresión, mareo.
Zonisamida	Ninguna.	Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños).	Anorexia, náuseas, acidosis metabólica. NRL: fotosensibilidad, irritabilidad, confusión, ataxia, depresión.
<b>3ª generación</b>			
Lacosamida	Ninguna.	Bloqueo AV (poco frecuente).	Náuseas. NRL: mareo, cefalea, diplopía, ataxia.
Eslicarbazepina	Inductor débil. Inhibidor de CYP2C19.	No reportados.	Hiponatremia, rash, cambios de peso. NRL: diplopía, vértigo, ataxia, temblor.
Perampanel	Inductor débil. Solo a dosis elevadas.	Ideación suicida (poco frecuente).	Alteración del apetito. NRL: Mareo, irritabilidad, agresividad, depresión, somnolencia.
Brivaracetam	Ninguna.	No reportados.	Infecciones tracto respiratorio superior, náuseas. NRL: somnolencia, ataxia, irritabilidad.

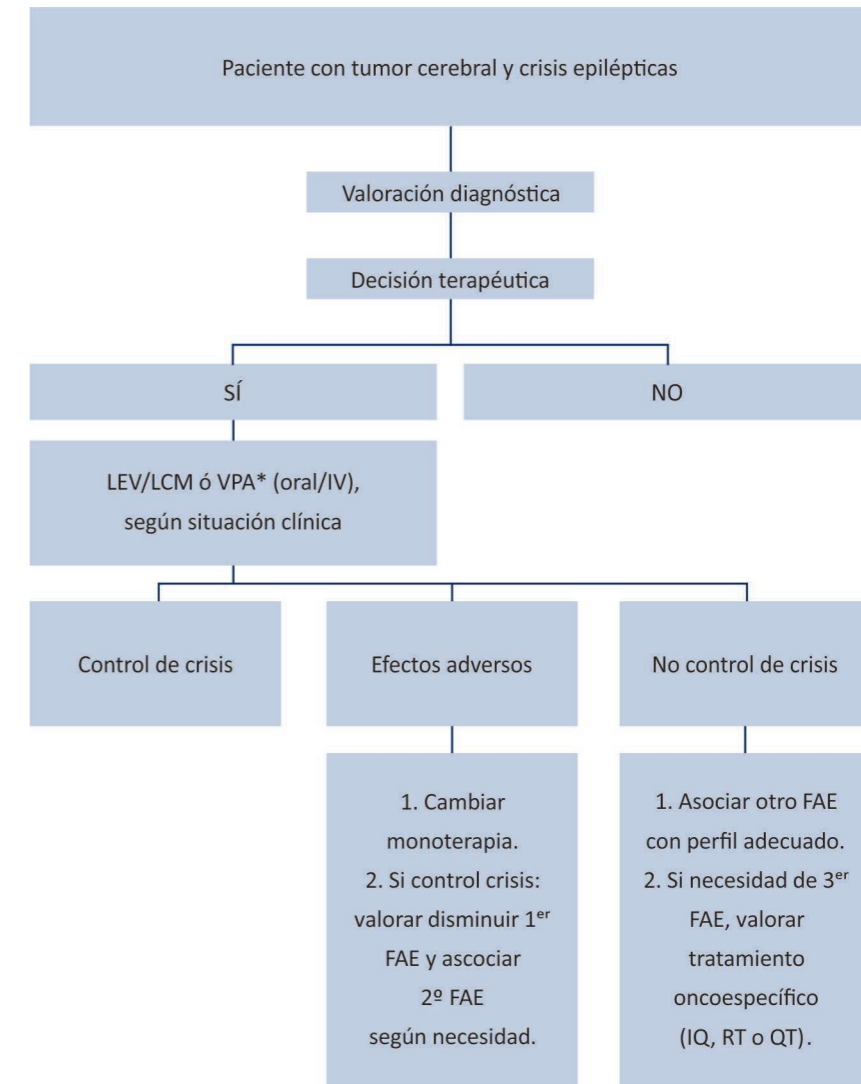
La neurotoxicidad requiere una disminución de la dosis del una dosis inicialmente intolerable realizando un escalado FAE empleado. En ocasiones, se puede conseguir tolerar más lento.

### RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE TUMORES Y METÁSTASIS CEREBRALES O CÁNCER SISTÉMICO

Monoterapia	
<b>1ª opción</b>	Levetiracetam o Lacosamida. Levetiracetam o Ácido Valproico en GBM ó AA (efecto antineoplásico descrito).
<b>2ª opción</b>	Eslicarbazepina, Oxcarbazepina (sólo disponibles vo) ó Lacosamida en GBM o AA.
Recomendaciones de tratamiento terapia añadida	
<b>1ª opción</b>	Combinación de los anteriores.
<b>2ª opción</b>	Brivaracetam, Perampanel.
Si estatus epiléptico	
<b>1ª línea</b>	Benzodiazepina: Clonazepam 1mg bolo IV (máx. 0.5mg/min). Si es necesario repetir bolo pasados 5 min. Máximo 3mg. (NE IIIB)
<b>2ª línea y posteriores. Contactar con UCI si no cese tras 1º FAE.*</b>	Ácido Valproico, Levetiracetam, Lacosamida Brivaracetam, Fenitoína.

\* En pacientes tributarios.

No se recomiendan fármacos de 1ª generación (excepto topiramato por su potencial efecto secundario con ácido-Ácido Valproico) así como tampoco lamotrigina por su perfil de interacciones y efectos secundarios, ni zonisamida o topiramato por su potencial efecto secundario con acidosis metabólica y por tanto interacción con temozolamida.



\*GBM ó AA

### PROFILAXIS

Los FAE no son eficaces para la prevención de las CE en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado CE (NE I). A pesar de que existe escasa evidencia de que la profilaxis primaria con FAE tenga algún beneficio durante el período perioperatorio de una craneotomía, en caso de haberla iniciado, el tratamiento se retirará en 1-2 semanas posterior a la cirugía. Se emplearán fármacos con el perfil más idóneo.

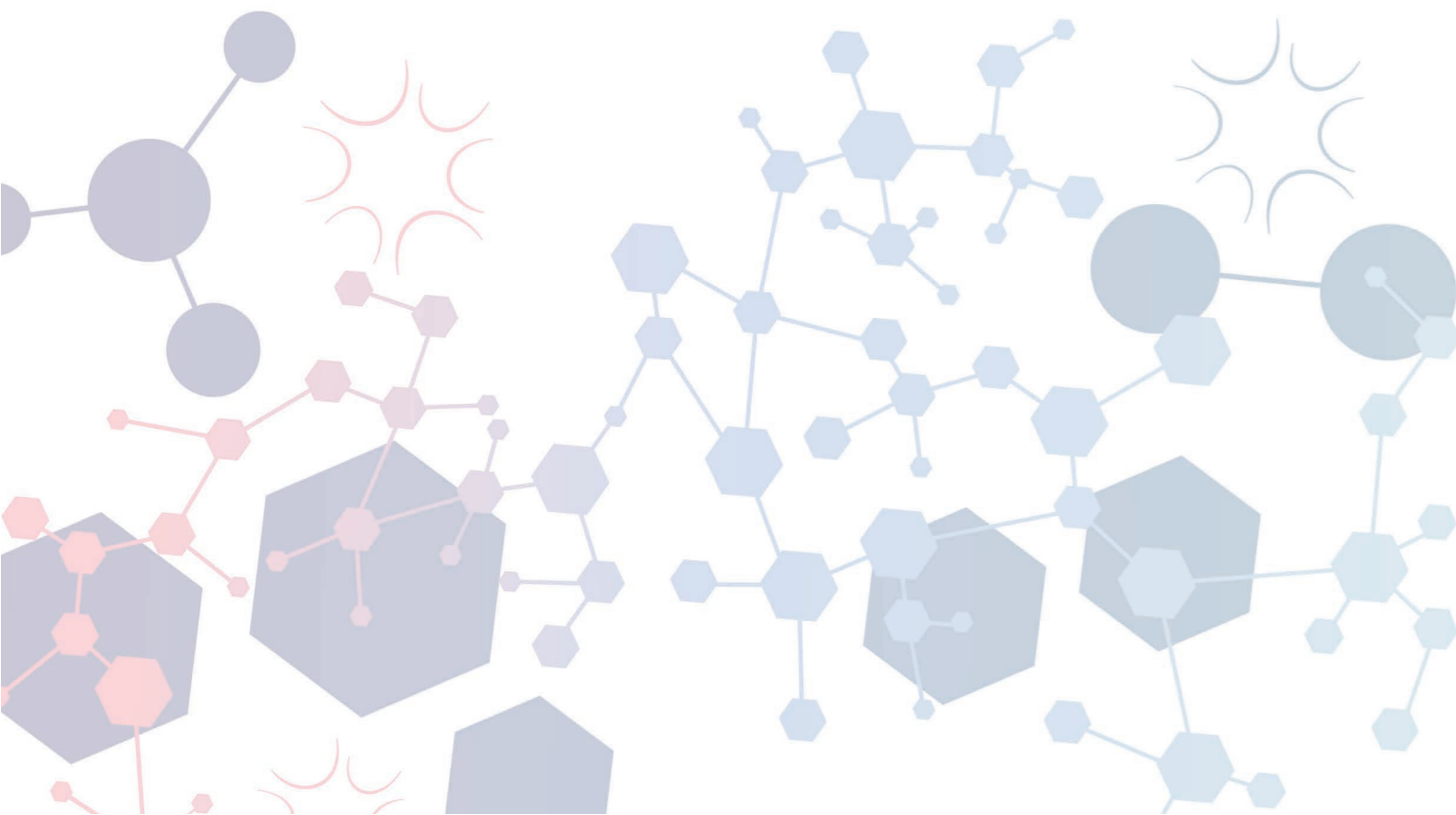
**Recomendación**  
 Levetiracetam 500/12h 1 semana

## ABREVIATURAS

- AA: astrocitoma anaplásico
- CE: crisis epilépticas
- EEG: electroencefalograma
- FAEs: fármacos antiepilépticos
- GBM: glioblastoma
- IQ: intervención quirúrgica
- IV: intravenoso
- NE: nivel de evidencia
- NRL: neurológicos
- QT: quimioterapia
- RM: resonancia magnética
- RT: radioterapia
- SNC: sistema nervioso central
- TC: tomografía computarizada

## REFERENCIAS

1. Fichas técnicas de diversos fármacos comercializados en la Unión Europea. <https://ec.europa.eu/health/documents>.
2. Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt S, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(4):CD007286.
3. Huberfeld G and Vecht CJ. Seizures and gliomas-towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):204-16.
4. Patsalos, PN. Drug Interactions between the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:1045-61.
5. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:404-9.
6. Vecht C, Royer-Perron L, Houilijer C, et al. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumours: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Curr Pharm* 2017;23:6464-87.
7. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Carreño M, Salas-Puig J, Caballero-Martínez F, Gil-Nagel A. Initiating antiepilepsy treatment: An update of expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2021;114:107540.



**MANEJO Y TRATAMIENTO DE CRISIS EPILÉPTICAS  
EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES  
Y CÁNCERES SISTÉMICOS  
2021**



**CON LA COLABORACIÓN DE**

