

C a p í t u l o 3

---

EPILEPSIA

**Mercedes Martín Moro**

SERVICIO DE NEUROLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO  
GREGORIO MARAÑÓN. MADRID





## EPIDEMIOLOGÍA

Las crisis epilépticas asociadas a tumores cerebrales pueden aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en la edad media de la vida. Si incluimos todos los grupos de edad, el 4% de las crisis se deben a tumores Intracraneales<sup>1</sup>. Aproximadamente el 40% de los adultos que comienzan a presentar crisis parciales, tienen un tumor cerebral y entre el 20 y 45% de pacientes con tumores intracraneales, las crisis epilépticas son la manifestación inicial<sup>2</sup>. Las crisis pueden presentarse en cualquier momento en el curso de la enfermedad, llegando la incidencia total en los gliomas a más del 60%<sup>3</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

La semiología de las crisis está relacionada con la localización, pero no con la etiología de las lesiones del sistema nervioso central (SNC)<sup>4</sup>. Es importante conocer la clasificación de las crisis (tabla 1)<sup>5</sup>, especialmente las crisis parciales, ya que nos ayuda a localizar el origen de las crisis. Como esta clasificación resultaba insuficiente en el manejo del enfermo epiléptico, ha habido nuevas clasificaciones, como la propuesta por Lüders en el año 1998<sup>6</sup>, basada en la semiología de las crisis y recogida en parte en la última propuesta aprobada por la liga internacional contra la epilepsia (ILAE), que trata de describir en 5 ejes: la fenomenología octal (tabla 2), el tipo de crisis y localización anatómica, el síndrome epiléptico al que puede pertenecer, la etiología y la afectación funcional<sup>7</sup>. Es muy raro que los pacientes con tumores cerebrales, tengan crisis parciales falsamente localizadas, siendo estas siempre significativas y dando información bastante exacta de la localización del tumor.

Una característica de los pacientes con tumores y crisis, es que presenten status de crisis parciales, lo que origina un déficit focal post-crítico,

**Tabla 1.** **Clasificación internacional de las crisis epilépticas** (Epilepsia 1981;22:489-501)

<b>1. CRISIS PARCIALES (comienzo focal)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisis parciales simples, con síntomas motores, sensitivos, autonómicos, psíquicos</li> <li>• Crisis parciales complejas             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Con alteración de la conciencia desde el comienzo</li> <li>– Comienzo parcial simple seguido por alteración de la conciencia</li> <li>– Crisis parciales que evolucionan a generalizadas tónico-clónicas</li> <li>– Parcial simple que evoluciona a generalizada</li> <li>– Parcial compleja que evoluciona a generalizada</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. CRISIS GENERALIZADAS (convulsivas o no convulsivas)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisis de ausencia típica</li> <li>• Ausencias atípicas</li> <li>• Crisis mioclónicas</li> <li>• Crisis clónicas</li> <li>• Crisis tónicas</li> <li>• Crisis tónico-clónicas</li> <li>• Crisis atónicas</li> </ul>
<b>3. CRISIS NO CLASIFICABLES</b>

que puede llegar a ser intenso y de larga duración<sup>8</sup> y dando lugar a equívocos diagnósticos con procesos de origen isquémico, que pueden también acompañarse de crisis.

## ETIOLOGÍA

Las crisis epilépticas de los enfermos oncológicos se producen por varias causas:

1. Efecto local del tumor sobre el cerebro
2. Causas metabólicas:
  - Hipomagnesemia (por ej. entre el 2<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día del inicio del tratamiento con Cisplatino)



Tabla 2.

Semiológica de las crisis (Epilepsia 2001; 42: 796-803)

1.0	Semiología motora
1.1	Motora elemental (Ej.: tónica, mioclónica, versiva...)
1.2	Automatismos (Ej.: oroalimentario, gestual, verbal)
2.0	Semiología no motora (Ej.: visual, auditiva, olfativa...)
3.0	Episodios vegetativos
4.0	Modificadores somatotópicos (Ej.: lateralidad, región corporal...)
5.0	Contexto de las crisis (Ej.: E. Catamenial)
6.0	Duración (Ej.: status)
7.0	Gravedad
8.0	Pródromos
9.0	Fenómenos postcríticos (Ej.: amnesia retrógrada)

- Hiponatremia (por hidratación posquirúrgica)
- Hipocalcemia (por vincristina, cisplatino)

## 3. Fármacos

4. Hemorragia intracraneal: puede producirse una trombopenia inducida por fármacos

5. Infecciones: Meningitis (pensar en Listeria si hay reservorios)

6. Un síndrome Paraneoplásico (SP):

- Por Encefalitis límbica (Cáncer microcítico de pulmón, tumor Testicular, cáncer de ovario y timoma)
- SP asociado a anticuerpos anti-Hu: Encefalomielitis, que si predomina la afectación límbica, las crisis pueden ser el síntoma predominante<sup>9</sup>

## TUMORES INTRACRANEALES

Es la causa más frecuente de presentar crisis epilépticas que presentan los enfermos oncológicos. Los tumores primarios del SNC representan los dos tercios de estos tumores y el resto lo constituyen las metástasis. Los tumores gliales bien diferenciados y de lento crecimiento junto con los meningiomas, son los tumores más epiléptogénos, mientras que los de rápido crecimiento como los glioblastomas tienen menor incidencia de crisis.

### Incidencia de crisis según el tipo histológico<sup>10</sup>

- Disembrioplásicos 90-100%
- Oligodendroglioma 70-90%
- Astrocitoma de bajo-grado 70%
- Glioblastoma multiforme 35%

Las metástasis<sup>11</sup> cerebrales comienzan con crisis en el 20% de los casos, siendo el porcentaje total de crisis asociadas en el curso de la enfermedad del 30-35%. En un 89% suelen ser únicas y de ellas el 33% se localizan en el lóbulo frontal.

### Incidencia de metástasis en relación con el tumor primario

- 30-60% C. Pulmón
- 15-20% C. Mama
- 6-12 % Melanoma
- 4-6 % C. Gastrointestinal
- 3-6% C. Genitourinario
- 10-18% Desconocido

## FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR CRISIS CONVULSIVAS

### PARA TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Busulfán\*, Ciclofosfamida\*, Clorambucil\*, BCNU: Vincristina, Metotrexate, Cisplatino, Ifosfamida.

**Inmunosupresores:** Ciclosporina\*\*

### OTRAS DROGAS O FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR CRISIS CONVULSIVAS

#### Aparato respiratorio

Teofilina y derivados\*\*, vasoconstrictores nasales como Fenilpropanolamina\*\*



### **Antibióticos**

Penicilina\*\*, Cefalosporinas, Imipenen, Isoniacida\*\*, Mefloquina\*  
Quinolonas: Ac. Nalidíxico, Norfloxacino, Ciporfloxacino, Enoxacin

### **Antivíricos**

Acyclovir, Zidovudine\*\*, Foscarnet, Gancyclovir

### **Antridepresivos**

Fluoxetina\*\*, Amitriptilina\*, Imipramina\*, Clomipramina\*, Mianserina,  
Maprotilina\*\*, Bupropion\*\*, sales de Litio

### **Anticolinérgicos**

Como la benzotropina

### **Antiheméticos**

Como la Procloperazina

### **Antipsicóticos**

Clorpromazina\*\*, Promazina\*\*, Clozapina\*\*, Haloperidol, Loxapina

### **Contrastes intravenosos lodados**

Metrizamida\*\*

### **Drogas**

Cocaína\*\*, Anfetaminas\*\*, Fenciclidina, Heroína

### **Anestésicos y analgésicos**

Meperidina\*\*, Propofol\*, Gamma-OH\*, Lidocaína, Tramadol, Ketamina

### **Fármacos antiepilépticos (FAES) mal utilizados por ej. en las epilepsias generalizadas**

Fenitoína, Carbamacepina, Vigabatrina, Gabapentina

### **Otros**

Donepezilo (inhibidores colinesterasa), Disulfiran (alcoholismo), AINEs  
en combinación con Quinolonas

## Crisis por privación

Benzodiazepinas\*\*, Barbitúricos\*\*, Meprobamato, Baclofeno, Alcohol\*

\*\* Potencialmente epileptógeno elevado

\* Potencialmente epileptógeno medio

Modificado de García y Alldredge<sup>12</sup>

## FÁRMACOS ANTICOMICIALES DE ELECCIÓN

Existen actualmente 13 fármacos de primera línea, comercializados para el tratamiento de las crisis convulsivas. Los llamados clásicos, los primeros que se han utilizado son: la fenitoína (PHT), la carbamacepina (CBZ), el fenobarbital (PH), la primidona (PRM) y el ácido valproico (VPA). Están autorizados tanto en niños como en adultos y continúan siendo los fármacos más utilizados. En los últimos años se han añadido 10 nuevos FAES, aunque en la actualidad han quedado reducidos a 8, para su uso ordinario, por los efectos secundarios que tras su comercialización aparecieron en dos de ellos (Vigabatrina y Felbamato) (tabla 3).

**Tabla 3.** Nuevos fármacos aprobados para su uso

En monoterapia	
• Gabapentina	Niños > 12 años y adultos
• Lamotrigina	Niños > 12 años y adultos
• Oxcarbamacepina	Niños > 6 años y adultos
• Topiramato	Niños > 11 y adultos
En politerapia	
• Gabapentina	Niños y adultos
• Lamotrigina	Niños y adultos
• Oxcarbamacepina	Niños > 6 años y adultos
• Topiramato	Niños > 2 años y adultos
• Levetiracetam	Niños > 4 años y adultos
• Tiagabina	Niños > 12 años y adultos
• Pregabalina	Adultos
• Zonisamida	Adultos





Las interacciones en los pacientes oncológicos de los FAES clásicos con los antineoplásicos, son muy importantes y frecuentes, pudiendo reducir el índice terapéutico o potenciar los efectos tóxicos con consecuencias que pueden ser muy graves<sup>13</sup>. Los FAES inductores enzimáticos del citocromo P450, como la CBZ, PTH, PRM y PB, están actualmente desaconsejados en estos enfermos, ya que reducen los niveles no solo de muchos de los fármacos antineoplásicos, sino también de otros fármacos que se utilizan con frecuencia en el manejo del paciente con cáncer (analgésicos, antidepresivos, antipsicóticos y antibióticos). Como los FAES son susceptibles también de ser inducidos, esto puede contribuir a un mal control de las crisis epilépticas, lo que lleva a menudo, a tener que aumentar las dosis, a no conseguir niveles plasmáticos en el rango terapéutico y al incremento consiguiente de los efectos tóxicos. Los nuevos FAES, tienen menos posibilidades de producir interacciones con otros fármacos y menor riesgo de reacciones adversas hematológicas, por lo que constituyen una mejor opción a la hora de tratar enfermos oncológicos con crisis epilépticas<sup>14,15</sup>.

## FAES DE PRIMERA LÍNEA

### CONSEJOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS ENFERMOS ONCOLÓGICOS CON CRISIS

- Utilizar en monoterapia los nuevos FAES aprobados: gabapentina, lamotrigina, Oxcarbamacepina y topiramato cuando se inicie un tratamiento.
- Si los pacientes estuvieran tratados con fármacos inductores con buen control de sus crisis, habrá que valorar la posibilidad de su sustitución y si fuera necesario utilizarlos, se deberán incrementar las dosis de algunos antineoplásicos y corticoides.
- El VPA, inhibidor y no inductor enzimático, es el fármaco preferible dentro de los FAES clásicos, aunque puede aumentar el riesgo de trombopenia<sup>16</sup> y hepatotoxicidad<sup>17</sup>, cuando se asocia con algunos antineoplásicos.
- Cuando se utilicen inductores enzimáticos y haya que recurrir a la politerapia, se deben utilizar preferentemente: Gabapentina, Levetiracetam y Pregabalina que se eliminan por riñón y no son inducibles. Si hay que

recurrir a la asociación de inductores con FAES inducibles, emplear Lamotrigina, Oxcarbamacepina, Tiagabina, Topiramato o Zonisamida, utilizando dosis más elevadas que en monoterapia, pero nunca utilizar 2 FAES inductores clásicos.

## VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS NUEVOS FAES

### **Gabapentina (GBP):** Neurontin

- Ventajas: Ausencia de interacciones, pocos efectos adversos, carece de metabolismo hepático y tiene eliminación renal.
- Inconvenientes: 3 tomas al día, rango de dosis muy grande y solo. Efectivo en crisis parciales, menor efectividad que otros FAES.

### **Lamotrigina (LMT):** Lamictal, Labileno, Crisomet: es una feniltiazina

- Ventajas: Pocos efectos secundarios, amplio espectro para todo tipo de crisis excepto mioclonias, se puede utilizar 1 o 2 tomas al día.
- Inconvenientes:
  - Escalado muy lento para evitar reacciones Ideosincráticas graves (Sind. Stevens-Johnson)
  - Interacciones especialmente con el VPA

Útil como primera opción en monoterapia cuando no se requiera un escalado rápido.

### **Oxcarbamacepina (OXC):** Trileptal, cetoanálogo de la carbamacepina

- Ventajas: mejor perfil de tolerancia que la CBZ
  - En el metabolismo de la OXC no interviene el CYP 450
  - Se alcanzan valores en estado de equilibrio en 2-3 días
- Inconvenientes:
  - 40% de MHD (metabolito activo de la OXC) se une a proteínas
  - con dosis > 600 mg/día es un inhibidor débil de CYP2C19 e inductor débil de CYP3A4/5
  - Puede producir hiponatremia en los primeros meses del inicio (3%)

Es uno de los fármacos de primera elección en monoterapia, permite alcanzar en un tiempo breve la dosis deseada, especialmente en la sustitución de la CBZ.



**Topiramato (TPM):** Topamax: inhibidor débil de la anhidrasa carbónica

- Ventajas:
  - Potente anticonvulsivante con varios mecanismos de acción
- Inconvenientes:
  - Escalado lento y mayor número de efectos secundarios (pérdida de peso, cólicos renales, hormigueos, rara vez miopía aguda por glaucoma de ángulo cerrado)

Debido a su potente acción, aunque son mayores los efectos secundarios, indicado en las formas de epilepsia graves. Aprobado en monoterapia.

**Tiagabina (TGB):** Gabitril

- Ventajas: Mecanismo de acción conocido: inhibidor de la recaptación de GABA en las neuronas y células gliales
- Inconvenientes:
  - Escalado lento, precisa 3 tomas al día, tiene un metabolismo hepático
  - Menor poder antiepiléptico que otros, solo efectivo en crisis parciales

Su uso está indicado en poli terapia cuando hayan fallado otros fármacos.

**Levetiracetam (LEV):** Keppra: derivado de la pirrolidona

- Ventajas: No tiene metabolismo hepático, no se producen interacciones. Se elimina por orina y carece de metabolitos activos. Permite alcanzar dosis estables en pocos días y tiene un rango terapéutico estrecho.
- Existen estudios preliminares con tumores con buenos resultados<sup>18</sup>
- Se ha utilizado en casos de status<sup>19</sup> y está muy próxima la comercialización de la vía intravenosa.
- Es el que tiene mejor perfil farmacocinético, carece de interacciones y menos efectos secundarios, aunque todavía no está aprobado su uso en monoterapia, es una de las primeras opciones a considerar en el momento actual en el tratamiento de las crisis de los enfermos con cáncer.

**Pregabalina (PGB):** Lyrica

- Ventajas: No tiene metabolismo hepático y se elimina por riñón

- Inconvenientes: Perfil similar a la gabapentina, produce aumento de peso

Poca experiencia clínica.

**Zonisamida (ZNS): Zonegran**

- Ventajas: Amplio espectro de acción
- Inconvenientes: Poca experiencia, efectos adversos no desdeñables similares a los de las sulfonamidas y topiramato.

## COSTE Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

Las epilepsias en general constituyen un verdadero problema de salud pública por su alta incidencia y la repercusión que origina en la vida diaria y laboral del paciente. Para valorar el coste de la enfermedad se multiplica la prevalencia por el coste medio individual de su atención, lo que incluye los costes directos (médicos y no médicos) y los costes indirectos más difíciles de valorar que incluyen la pérdida del trabajo, el paro forzoso, la disminución de la productividad y la mayor morbilidad. Cuando la enfermedad epiléptica está mal controlada los costes médicos pueden multiplicarse por 40, como se aprecia en el estudio de Begley et al.<sup>20</sup> realizado en el año 1994 en Estados Unidos. El coste farmacéutico fue mínimo y representó menos del 3% del total. El coste total de un enfermo bien controlado era de unos 3.900 €, frente a los 121.300 € de las epilepsias graves refractarias. Otro estudio de Cockerell et Al<sup>21</sup>. En el Reino Unido estableció el gasto entre una epilepsia crónica activa, definida como la aparición al menos de una crisis durante el año anterior, en unos 5.720 € por paciente, mientras que en los pacientes totalmente controlados, descendía a 2.210 €.

Aunque existen pocos estudios realizados sobre el coste de los nuevos FAES, en los que se han hecho con LMT<sup>22</sup> y LEV<sup>23</sup>, el incremento del coste farmacéutico de estos fármacos, se vio contrarrestado por la reducción de los costes médicos directos e indirectos, al aumentar los días libres de crisis, la menor asistencia a consultas y a la urgencia hospitalaria. El mejor control terapéutico de las crisis, reduce incluso el



número de tratamientos quirúrgicos de los enfermos con epilepsias refractarias.

## ALTERNATIVAS EN EPILEPSIAS REFRACTARIAS

**Estimulación vagal:** consiste en la estimulación eléctrica del X par del lado izquierdo, por medio de un electrodo implantado conectado a un estimulador subcutáneo de tipo marcapasos<sup>24</sup>. La mejoría, en los pacientes que responden puede continuar hasta dos años después de la implantación. Los estudios aleatorizados demuestran una disminución de más del 50% de las crisis en el 39% de los pacientes. La estimulación vagal no se asocia a riesgos, aunque precisa una intervención quirúrgica y se asocia a ronquera, tos y dolor faríngeo.

Otros tratamientos como la **dieta cetógena**, basada en la restricción de hidratos de carbono, proteínas y agua y un aporte importante de materias grasa, solo se utiliza en niños con epilepsias generalizadas rebeldes<sup>25</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68
2. Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24; 157 (6): 605-17
3. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Laporte K, Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* 1995; 52: 717-24
4. Ketz E. Brain tumors and epilepsy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology.* New York: Elsevier; 1974: 254-69 (vol 16)
5. Commission on classification and terminology of the ILAE. Proposal for revised clinical and EEG classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501
6. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C. Demiological seizure classification. *Epilepsia* 1998; 39: 1006-13
7. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803
8. Meyer JS, Portnoy HD. Postepileptic paralysis. A clinical and experimental study. *Brain* 1959; 82 (Pt2): 162-85

9. Dalmau J. Síndromes neurológicos paraneoplásicos: desde el diagnóstico de exclusión a la utilización de marcadores inmunológicos y moleculares. *Neurología* 2000; 15: 114-26
10. Kim JH. Pathology of seizure disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5: 527-45
11. Massot-Punyet R, Almajano J, Camacho JM. Metastasis cerebrales. *Rev Neurol* 2000, 31: 1242-7
12. García PA, Alldredge BK. Drug-induced seizures. *Neurol Clin* 1994; 12: 85-99
13. Vecht GJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurology* 2003; 2: 404-9
14. Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 314-7
15. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy. The role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005; 128: 7-17
16. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: Increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol* 2001; 12: 217-9
17. Neuman MG, Shear NH, Jacobson-Brown PM, Katz GG, Neilson HK, Malkiewicz IM et al. CYP2E1-mediated modulation of valproic acid induced hepatocytotoxicity. *Clin Biochem* 2001; 34: 111-8
18. Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht ChJ. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumors. *Seizures* 2003; 12: 585-6
19. Arrigo A et al: Levetiracetam monotherapy for the treatment of epileptic partial status in a patient after liver transplantation. 8th Congress European Federation of Neurological Societies, Paris, September 2004
20. Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis. *Epilepsia* 1994; 35: 1.230-43
21. Cockerell OC, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies. *Epilepsy Res.* 1994; 18: 249-60
22. Markowitz MA, Mauskopf JA, Halpern MT. Cost-effectiveness model of adjunctive lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 1026-33
23. Blais L, Sheehy O, St-Hilaire JM, Bernier G, Godfroid P, LeLorier JJ. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23: 493-503
24. Ben Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 477-82
25. Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the Ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33: 1132-6