

TUMORES PRIMARIOS Y METÁSTASIS EN EL S.N.C.

Alfonso Berrocal Jaime¹

Joaquín Gavila¹

José Luís García López²

¹SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALENCIA

²SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL. MADRID



TUMORES PRIMARIOS Y METÁSTASIS EN EL S.N.C.



INTRODUCCIÓN

La epilepsia constituye uno de los síntomas con mayor repercusión en la calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales. Según las series, aparece como síntoma inicial entre el 20-45% de los casos, sin embargo hasta el 73% de los pacientes presentarán crisis durante la evolución de la enfermedad. En el caso de las metástasis cerebrales las crisis convulsivas pueden aparecer hasta en el 25% de los casos y en un 10 a 15% estas constituyen la primera manifestación clínica. En el caso de carcinomatosis menígea la incidencia de crisis convulsivas es aun más elevada.

La incidencia de crisis comiciales varía en función del tipo histológico, así en tumores disemбриoplásticos y oligodendrogliomas su incidencia se encuentra entorno al 70-90%. En los gliomas de bajo grado aparece en más de la mitad de los pacientes y en los de alto grado puede aparecer hasta en un 40% de los pacientes¹. Además hay un porcentaje de pacientes con cáncer que pueden desarrollar crisis comiciales por motivos diversos como encefalopatías tóxicas o metabólicas, infecciones o síndromes paraneoplásicos.

Esta elevada incidencia de crisis comiciales en los pacientes oncológicos obliga a un adecuado conocimiento de las interacciones que se pueden presentar entre los fármacos antiepilépticos y la quimioterapia y entre ambos y los esteroides, ya que dichas interacciones pueden resultar en aumentos de la toxicidad y en reducción de la eficacia terapéutica tanto de los antiepilépticos como lo que es peor de la quimioterapia pudiendo comprometer el resultado terapéutico.

CRITERIOS DE TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

El tratamiento de las crisis comiciales debe realizarse cuando estas aparecen siendo excepcionales los motivos en los que esta indicado un tratamiento profiláctico.

No existe relación entre la respuesta de las crisis al tratamiento y el tipo de tumor, pero, el control de las crisis secundarias a tumores primarios es peor respecto a las metástasis. Esto es debido al patrón de crecimiento de la neoplasia que es mas infiltrante en el caso de los gliomas en los que suele ser necesaria una terapia combinada en vez de monoterapia. En el momento agudo usaremos fármacos por vía intravenosa como las benzodiazepinas o el acido valproico y posteriormente se realizara un tratamiento oral con acido valproico o con alguno de los nuevos fármacos no inductores enzimáticos.

Respecto a la profilaxis esta aceptado el tratamiento prequirúrgico y posquirúrgico inmediato con antiepilépticos. Esta indicación se basa en la publicación en 1980 de un ensayo randomizado doble ciego cruzado que demostró una reducción de la aparición de crisis postoperatorias en los pacientes que recibían fenitoina profiláctica. Con posterioridad se han realizado otros estudios con fenitoina y carbamacepina sin demostrarse un beneficio en la profilaxis de las crisis comiciales y no recomendándose su uso ya que la mayoría de las crisis se relacionan con la recidiva tumoral o complicaciones como hemorragia. La mayoría de crisis comiciales postoperatorias aparecen en la primera semana con una incidencia del 10 al 15% y con posterioridad al mes son infrecuentes en los enfermos en que aun no se habían presentado.

Existen varios estudios que demuestran la ausencia del beneficio del tratamiento profiláctico en pacientes con tumores cerebrales que no han presentado ninguna crisis convulsiva. En primer lugar, la revisión realizada por la American Academy of Neurology para el desarrollo de los Quality Standard, serie de parámetros prácticos y estrategias terapéuticas para el correcto manejo del paciente y adecuada toma de decisiones clínicas basadas en niveles de evidencia en relación a un problema médico específico. Se revisaron 12 trabajos, estudios rando-



mizados y cohortes (cuatro de ellos con nivel de evidencia I), que analizaban el beneficio del tratamiento profiláctico en pacientes con tumores cerebrales, sólo uno de ellos demostró beneficio en cuanto a disminución en la frecuencia de las crisis epilépticas, pero, a favor del grupo de no profilaxis. En el resto de estudios, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de tratamiento profiláctico con el grupo de no tratamiento profiláctico. La revisión concluye que el tratamiento profiláctico antiepiléptico no ofrece ningún beneficio sustancial y además la toxicidad secundaria repercute de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes. Además, son dos las recomendaciones que ofrece:

- En pacientes diagnosticados de tumores cerebrales no está indicado el tratamiento profiláctico de la primera crisis ya que no previenen su aparición y pueden producir importantes efectos adversos.
- Los pacientes intervenidos que no hayan presentado ninguna crisis, se les debe suspender el tratamiento a la semana de la intervención quirúrgica.

El segundo estudio es un metanálisis en el que se analizaron 474 artículos, se confirmaba la ausencia de beneficio tras la semana de tratamiento y tras 6 meses de tratamiento mantenido de forma profiláctica con fenitoína, fenobarbital o ácido valproico tanto en pacientes con tumores cerebrales primarios como aquellos con enfermedad metastásica y meningiomas.

Además de esta ausencia documentada de valor en el tratamiento profiláctico los fármacos antiepilépticos se asocian a toxicidad no despreciable que incluye trastornos cognitivos, mielosupresión, toxicidad hepática, reacciones dermatológicas (rash, eritema multiforme e incluso síndrome Steven-Johnson), todos ellos más frecuentes en pacientes con tumores cerebrales respecto otros grupos de pacientes posiblemente debido a las complejas interacciones medicamentosas en este grupo de enfermos.

A pesar de lo referido existen unas situaciones especiales que pueden constituir excepciones. Así las metástasis de melanoma tienen un ries-

go muy elevado de presentar sangrado y aparecen crisis comiciales hasta en el 50% de los pacientes diagnosticados de ellas. Igualmente la localización en corteza cerebral mas que en sustancia blanca o la asociación con carcinomatosis meníngea aumenta de forma notable el riesgo de presentar una crisis epiléptica. Es por ello que en este pequeño grupo de enfermos y tras una evaluación muy individualizada si se podría plantear un tratamiento profiláctico.

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS DE ELECCIÓN

El tratamiento antiepiléptico en los pacientes con tumores cerebrales es complejo, así deberemos evitar fármacos inductores enzimáticos como la fenitoína, fenobarbital y carbamazepina. Hasta el desarrollo de los fármacos de última generación, el ácido valproico era el fármaco de elección por ser un inhibidor enzimático, sin embargo se ha objetivado en algunos estudios que podría inducir toxicidad hematológica por fármacos quimioterápicos.

En la actualidad el fármaco antiepiléptico de elección será aquel carente de interacciones con el resto de fármacos empleados, de nueva generación, de amplio espectro y preferentemente que permita alcanzar dosis terapéuticas en poco tiempo. La siguiente tabla clasifica los diferentes fármacos antiepilépticos en función del potencial para producir interacciones, siendo divididos en 3 grandes grupos: alto, aquellos que influyen sobre otros fármacos y a su vez son influidos; medio, donde no influyen, pero, son influidos; bajo, fármacos que no influyen ni son influidos.

ALTO	MEDIO	BAJO
Carbamacepina	Lamotirgina	Vigabatrina
Fenitoína	Oxcarbacepina	Gabapentina
Fenobarbital	Tiagabina	Levetiracepam
Primidona	Topiramato	Pregabalina
Valproato	Clonazepam	
Felbamato	Zonisamida	



La monoterapia con fármacos no inductores será el tratamiento de elección inicial aumentando la dosis dentro del intervalo óptimo, en los casos resistentes será necesario utilizar dos e incluso tres antiepilépticos. De la misma forma deberemos combinar fármacos no inductores (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, valproato), ya que los fármacos inductores (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) reducen la eficacia y los niveles de fármacos como la lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato. En la siguiente tabla muestra las indicaciones autorizadas de los antiepilépticos tanto en monoterapia como tratamiento añadido.

ANTIEPILÉPTICO	MONOTERAPIA	TRATAMIENTO AÑADIDO
Carbamazepina	Niños y adultos	Niños y adultos
Fenitoína	Niños y adultos	Niños y adultos
Fenobarbital	Niños y adultos	Niños y adultos
Valproato	Niños y adultos	Niños y adultos
Gabapentina	-	Niños y adultos
Lamotrigina	Adultos	Niños > 2 a y adultos
Levetiracetam	-	Adultos > 16 a
Oxcarbazepina	Niños > 6 a y adultos	Niños > 6 a y adultos
Tiagabina	-	Niños > 12 a y adultos
Topiramato	Niños > 11 a y adultos	Niños > 2 a y adultos

En aquellas situaciones en que sea imprescindible recurrir a antiepilépticos inductores, deberemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Evitar en lo posible la fenitoína.
- Utilizar las dosis de antiepilepticos establecidas en ensayos clínicos para el uso de con inductores; en caso de ser establecidas emplear dosis más altas de los antiepilepticos inducibles y monitorizar los niveles cuando sea posible.
- En la politerapia, si hemos de asociar a los inductores enzimáticos antiepilépticos inducibles como lamotrigina, oxcarbazepina o topiramato utilizaremos dosis más altas y monitorizar sus niveles cuando sea posible.

Dentro de los fármacos de nueva generación destacar el papel de la gabapentina y levetiracetam, no metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450. La gabapentina, es un antiepiléptico especialmente eficaz en el control de crisis parciales y secundariamente generalizadas. Carece de metabolismo hepático, no siendo inductor enzimático y se elimina por vía renal. Sus principales inconvenientes es el número de tomas al día (3 veces al día), rango de dosis muy amplio (inicio 300 mg/8 horas con dosis máxima 2.400-3.600) y menor efecto anticonvulsivante que otros fármacos especialmente en el control de mioclonías y ausencias. El levetiracetam es eficaz en crisis parciales y secundariamente generalizadas, crisis primariamente generalizadas incluso se ha empleado en estatus epilépticos⁹. Carece también de metabolismo hepático, no presenta interacciones y se elimina vía renal. Presenta un rango terapéutico estrecho, permite alcanzar dosis estables en pocos días (inicio 500 mg cada 12 horas, dosis máxima 3.000 mg/día).

INDUCTORES E INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

Las interacciones de los fármacos antiepilépticos con el tratamiento quimioterápico pueden ser debidas a alteraciones farmacocinéticas afectando a absorción, distribución y metabolismo o farmacodinámicas por interacción con el receptor sobre el que actúan. La mayoría de las interacciones significativas que encontramos entre citostáticos y antiepilépticos son de tipo farmacocinético por alteración del metabolismo de los fármacos y de estas la mayoría son debidas a el metabolismo compartido por el citocromo P450. Diferentes fármacos pueden producir tanto aumentos como inhibición de de la actividad de este sistema enzimático que conduzcan a un tratamiento inefectivo o excesivamente toxico respectivamente.

El sistema oxidativo del microsoma hepático es el responsable del metabolismo de la mayoría de los fármacos. La oxidación se produce por la acción de una hemoproteína, el citocromo P-450 o CYP. Las monooxigenasas citocromo P-450 son una familia de isoenzimas responsables del metabolismo de numerosas sustancias endógenas, contaminantes ambientales, sustancias carcinógenas, así como fármacos de



estructura química muy diversa. Las CYP más significativas para el metabolismo de los fármacos antiepilépticos son el 3A4 (donde son metabolizados más del 50% de los fármacos), el 2C (8, 9,19) y en menor proporción 1A2 Y 2E1.

La inducción enzimática aparece por aumento de la síntesis de enzimas y no por activación de las enzimas existentes. La inducción reduce las concentraciones séricas del fármaco afectado y puede reducir sus efectos terapéuticos. La magnitud y la relevancia clínica de la inducción enzimática depende de factores como la edad, la genética y los factores ambientales, las dosis del inductor y la actividad farmacológica de los metabolitos. La inducción enzimática tarda cierto tiempo en producirse, al que hay que añadir el tiempo necesario para alcanzar el nivel estable del inductor y el inducido, así es un proceso más lento que la interacción por inhibición, siendo habitual que el efecto máximo tarde de 1 a 3 semanas en observarse.

En el caso del CYP, las posibilidades de interacciones metabólicas entre fármacos son complejas ya que cada isoenzima puede metabolizar múltiples sustratos y cada sustrato puede ser metabolizado por múltiples isoenzimas y, a su vez, un inductor puede aumentar el metabolismo de varios fármacos y un fármaco puede ser influido por varios inductores.

Las consecuencias de la inducción también dependen de la presencia de metabolitos activos. Cuando la inducción aumento la formación de metabolitos inactivos, la consecuencia suele ser una disminución de la intensidad y/o duración del efecto. Pero si el metabolito es activo, la inducción puede aumentar la eficacia y/o la toxicidad del tratamiento.

La inhibición enzimática aumenta las concentraciones séricas del fármaco afectado y puede aumentar sus efectos terapéuticos y tóxicos. No obstante, si la vía inhibida produce un metabolito activo, la disminución en la formación del metabolito puede contrarrestar el aumento del efecto clínico esperado.

Las consecuencias clínicas de la inhibición enzimática dependen de la concentración sérica del inhibidor, su constante de inhibición para la

enzima y la contribución relativa de la vía para eliminar el fármaco afectado. Si la vía inhibida es responsable de una pequeña fracción de la aclaramiento total del fármaco, el impacto de la interacción sobre las concentraciones séricas y el efecto clínico será mínimo. Los efectos de las interacciones inhibitorias suelen ser aparentes a las 24 horas de añadir el inhibidor, aunque el efecto máximo dependerá del tiempo necesario para que el inhibidor y el fármaco afectado alcancen el estado de equilibrio.

En la siguiente tabla se muestran los principales isoenzimas P-450 y su relación con los antiepilépticos y antineoplásicos.

CYP	SUSTRATO	INDUCTOR	INHIBIDOR
CYP 3A4	Carbamazepina, clonazepam, diazepam, etosuximida, felbamato, midazolam, fenobarbital, tiagabina	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, felbamato, topiramato, oxcarbazepina	Midazolam, valproato
	Ciclofosfamida, docetaxel, etopósido, doxorubicina, topotecan, paclitaxel, vincristina, ifosfamida	Ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel	Cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, etoposido, paclitaxel, ifosfamida
CYP 2C8	Carbamazepina, fenitoína	Fenobarbital	-
	Paclitaxel	-	Etopósido, tenipósido
CYP 2C19	Fenitoína, valproato	Fenitoína, fenobarbital	Felbamato, midazolam, topiramato
	Ciclofosfamida, tenipósido	Prednisona	-

Las principales interacciones descritas en pacientes con tumores cerebrales que resultan en disminución (inducción enzimática) de la eficacia del tratamiento quimioterápico son:

- Alcaloides de la vinca: son metabolizados por el CYP3A4 e inhiben su actividad. La vincristina se estudio en pacientes con tumores cere-



brales que recibían o no antiepilépticos inductores enzimáticos y en los que recibían su aclaramiento sistémico y el área bajo la curva están reducidos de forma significativa.

- **Taxanos:** Los taxanos se metabolizan vía CYP3A4 y CYP2C8. En un estudio en glioblastoma multiforme con dosis cada tres semanas de taxol en infusión de 96 horas, la máxima dosis tolerada fue de 140 mg/m² en caso de no recibir fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos y de 200 mg/m² en caso contrario.
- **Campotecinas:** Han sido los fármacos masa estudiados especialmente el irinotecan. Este se metaboliza vía CYP3A4 y la administración concomitante de fenitoina reduce su área bajo la curva en un 60%. El aclaramiento de topotecan también se ve alterado por el uso de fármacos inductores enzimáticos.
- **Metotrexate:** El metotrexate se une a proteínas plasmáticas y es desplazado de ellas por fármacos como la fenitoina. A dosis convencionales tiene poco metabolismo y su excreción es mayoritariamente renal pero a dosis elevadas se produce un aumento de sus metabolitos. Con este fármaco se ha descrito una reducción de la supervivencia libre de enfermedad para niños con leucemia linfoblástica que reciben antiepilépticos inductores enzimáticos aunque aun no esta aclarado si ese efecto se debe a la inducción enzimática.

De forma contraria podremos ver un aumento de la toxicidad en caso de combinar fármacos quimioterápicos con fármacos antiepilépticos que aumentan su concentración (inhibición enzimática):

- **Acido valproico:** es un potente inhibidor de las isoenzimas del citocromo especialmente la CYP2C9 por lo que su administración con cisplatino, fotemustina o etoposido resulta en un aumento de la mielotoxicidad por estos fármacos.
- **Fenobarbital:** generalmente disminuye la toxicidad de los fármacos citostáticos pero es capaz de aumentar la conversión de procarbina a sus metabolitos activos y aumentar así la toxicidad.

En la siguiente tabla se resume la influencia de los antiepilépticos sobre los diferentes efectos de los fármacos antineoplásicos, en primer lugar los fármacos inductores (aquellos que reducen los niveles o los efectos de los antineoplásicos) y en segundo lugar los fármacos inhibidores (aumentan los niveles o los efectos de los antineoplásicos).

ANTIEPILÉPTICO	ANTINEOPLÁSICO
FÁRMACOS INDUCTORES Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital	Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina) Irinotecan, topotecan Etopósido, tenipósido Doxorubicina, estreptozocina, metrotexate, prednisona
FÁRMACOS INHIBIDORES Valproato Fenitoína y fenobarbital	Fotemustina, cisplatino, etopósido Ifosfamida, procarbicina

También podemos observar el fenómeno inverso y ver reducida la actividad de fármacos antiepilépticos por la administración de citostáticos que puede resultar en la aparición de crisis convulsivas. Así las nitrosoureas, el cisplatino, los alcaloides de la vinca, el etoposido y otros son capaces de provocar una reducción significativa de los niveles plasmáticos de fenitoína. Los corticoides que frecuentemente se emplean para el control del edema cerebral son también capaces de reducir los niveles plasmáticos de fenitoína y resultar en la aparición de crisis. De forma completamente contraria el 5-fluorouracilo y sus análogos orales, así como el tamoxifeno son capaces de inhibir el CYP2C9 y aumentar la toxicidad de la fenitoína en la administración concomitante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrey LE, Mason WP. Brain metastases. En: Abrey LE, Mason WP eds. Brain Tumors. Oxford: Health Press Limited, 2003; 48-55
2. Sirven J. Antiepileptic drug therapy for adults: When to initiate and how to choose. Mayo clinic proceedings 2002; 77: 1367-75
3. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report



- of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93
4. Sirven J, Wingerchuk D, Dratzkowski J, Lyons M, Zimmerman R. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79: 1489-94
 5. Delattre J, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 1998; 38: 194-8
 6. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nirosurea-cisplatin based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Annals of Oncology* 2001; 12: 217-9
 7. Maschio M, Albani F, Baruzzi A, Zarabla A, Dinapoli L, Pace A et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *Journal of Neurooncology* 2006 May 10; [Epub ahead of print]
 8. Armijo JA, Adín J, Herranz JL. Bases de las interacciones entre fármacos. En: Armijo JA, Adín J, Herranz JL. *Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos*. Barcelona: Gráficas MB, 2005; 2-6
 9. Vecht CJ, Wagner GM, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 2003; 30: 49-52