

I n t r o d u c c i ó n

Carlos Camps Herrero
Ana Blasco Cordellat

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO. VALENCIA

El empleo de fármacos antiepilépticos (FAEs) está cada vez más extendido en el paciente oncológico. La elevada incidencia de crisis convulsivas en pacientes con afectación tumoral cerebral o incluso por la concomitancia de neoplasias en pacientes epilépticos, sumado al empleo cada vez mayor de los FAEs en el tratamiento del dolor y la ansiedad, hace que sea imprescindible un mayor conocimiento de éstos, especialmente de sus mecanismos de acción, que nos permita, teniendo en cuenta la alta incidencia de interacciones con otros fármacos¹, poder elegir los más adecuados a nuestros pacientes (generalmente polimedicados).

La epilepsia es una enfermedad crónica que generalmente requiere tratamiento durante toda la vida del paciente. En el 4% de los casos la epilepsia está producida por una lesión ocupante de espacio². La incidencia estimada de epilepsia en la población es de un 1%, pudiendo estos pacientes padecer cáncer a lo largo de su vida y precisar además de su tratamiento con FAEs, tratamiento antineoplásico.

Un 45% de los tumores cerebrales debutan con crisis epilépticas, aunque durante la evolución de la enfermedad la incidencia aumenta de manera considerable, siendo la incidencia total del 73%, la misma se ve también modificada en función del tipo histológico del tumor³ (tabla 1).

Tabla 1. **Porcentaje de pacientes con tumores cerebrales primarios que presentan crisis epilépticas.** (Vecht CJ et al. Semin Oncol 2003;30 (supl. 19) 49-52)

TIPO DE TUMOR	PACIENTES (%)
Todos	35-40
Neuroepiteliales disemбриoplásticos	90-100
Oligodendroglioma	70-90
Astrocitoma de bajo grado	70
Glioblastoma multiforme	35

No solo presentan crisis epilépticas los pacientes con tumores primarios cerebrales, éstas aparecen hasta en un 20%, estando asociadas principalmente a metástasis cerebrales, afectación leptomeníngea o alteraciones metabólicas. Los pacientes que presentan crisis secundarias a metástasis cerebrales están producidas en la mayoría de los casos por lesiones únicas (89%), de localización generalmente frontal (33%), siendo la forma habitual de manifestarse como crisis parciales⁴⁻⁷. Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de metástasis cerebrales según el tumor primario

TUMOR PRIMARIO	INCIDENCIA METÁSTASIS CEREBRALES (%)
Pulmón	30-60
Mama	15-20
Melanoma	6-12
Colon	4-6
Genitourinario	3-6
Primario desconocido	10-18

Los mecanismos fisiopatológicos específicos de la producción de las crisis es desconocido y multifactorial, dependiendo de factores tumorales y del propio paciente. Se cree que se producen alteraciones morfológicas en el tejido peritumoral que inducen cambios en el número, forma, distribución, tamaño y localización de las vesículas sinápticas neuronales, asociados a cambios en el pH intra y extracelular, que alteran los intercambios iónicos y los receptores de NMDA, glutaminérgicos y GABA, lo que aumentaría los mecanismos estimulantes y disminuirían los inhibitorios. En la tabla 3 se describen otras causas de crisis epilépticas en ausencia de lesiones cerebrales.

Uno de los principios básicos del tratamiento de las crisis epilépticas es que los FAEs escogidos deben de ser específicos en función del tipo de crisis concreta que presente el paciente. Es imprescindible tener en cuenta la edad de los pacientes, las comorbilidades y el uso de otros fármacos, así como el perfil tóxico de cada FAE. El tratamiento inicial siempre debe ser en monoterapia, con dosis progresivas hasta alcanzar el control de las crisis, o la aparición de efectos adversos, de esta forma el 47% de los

Tabla 3.
Causas de crisis epilépticas en ausencia de lesiones cerebrales

Metabólicas	Hipomagnesemia: Cisplatino Hiponatremia: Hidratación Hipocalcemia: Vincristina, cisplatino Hipercalcemia tumoral
Farmacológicas	Antineoplásicos: metotrexate, cisplatino, Ifosfamida, BCNU Interrupción de FAEs
Hemorragia intracraneal	Trombopenia inducida
Infeciosas	Meningitis
Paraneoplásicas	Encefalitis límbica (SCLC) Hipercalcemia tumoral

pacientes permanecen libres de crisis a largo plazo, en aquellos pacientes sin buen control, se recomienda cambio de FAE, hasta en dos ocasiones más, antes de plantear la combinación de FAEs. Hoy en día, disponemos de una amplia experiencia en el uso de FAE clásicos, (especialmente el fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y valproato) siendo su principal problema su farmacocinética. Por un lado, ejercen una fuerte inducción/inhibición de la citocromo P450, lo que conlleva una alta tasa de interacciones con otros fármacos y por otro lado, se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, necesitando, de forma rutinaria monitorización de los niveles plasmáticos. A lo que hemos de añadir la alta incidencia de reacciones adversas hematológicas, hepáticas, cutáneas y sobre el SNC, en pacientes que generalmente soportan una importante carga de efectos tóxicos secundarios a los tratamientos oncológicos activos.

Aunque la mayoría de las crisis de los pacientes oncológicos se controlan con FAEs en monoterapia, cerca de un 30% de los pacientes presentarán crisis refractarias que harán necesario el empleo de varios fármacos, y más raramente la cirugía.

El empleo de los FAEs en oncología no se limita al tratamiento o prevención de las crisis comiciales. Los FAEs, a dosis terapéuticas, bloquean

o deprimen las descargas repetitivas y mantenidas de alta frecuencia inducidas en las neuronas por impulsos de corriente despolarizante, bloqueando la entrada de un exceso de Na^+ a la neurona. Esto los convierte en los fármacos de elección para el tratamiento del dolor neuropático, especialmente en los casos de dolor paroxístico o lancinante que aparece en las neuralgias. Otras acciones de los FAEs de utilidad para el control del dolor son el bloqueo de la transmisión sináptica (carbamacepina), la inhibición de la entrada celular de Ca^+ (fenitoína) y el aumento de la actividad inhibitoria del GABA (valproato).

En la última década, las dificultades en el manejo de los FAEs clásicos han llevado al desarrollo de los nuevos FAE, como una alternativa para el control de los pacientes con epilepsia farmacorresistente o dolor neuropático, ofreciendo unas propiedades farmacocinéticas y clínicas más ventajosas. Se trata de fármacos con una buena biodisponibilidad y una cinética lineal, que evitan el metabolismo hepático y la unión a proteínas plasmáticas, por lo que no precisan monitorización de los niveles plasmáticos, presentando mínimas interacciones entre sí y con otros fármacos^{8,9}. Su perfil tóxico es aceptable y la incidencia de reacciones idiosincrásicas graves mucho menor que con los FAEs clásicos. Como inconvenientes podemos citar, la incomodidad de la posología, la lenta escalada de dosis y su elevado coste. Estos nuevos FAEs son: Vigabatrina, Lamotrigina, Felbamato, Gabapentina, Tiagabina, Topiramato, Levetiracetam, Pregabalina, Oxcarbazepina, y Zonisamida. Su uso se está extendiendo rápidamente como alternativa a los pacientes con epilepsia refractaria o en los que pensemos que pueden existir interacciones con otros fármacos, generalmente como monoterapia de segunda línea o combinados con los FAEs tradicionales.

El conocimiento de las nuevas alternativas para el control de las crisis epilépticas o del dolor neuropático en el paciente oncológico, nos permitirá individualizar los tratamientos reduciendo los efectos secundarios.

Así pues el uso adecuado de los FAEs se debe conceptualizar, como una herramienta de conocimiento obligado para el oncólogo médico, ya que ofrecen una nueva y real posibilidad de incrementar el adecuado control sintomático de nuestros pacientes y por lo tanto posibilitar una mejor calidad de vida, dentro de nuestra filosofía de Cuidados Continuos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 404-9
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993; 34: 435-68
3. *Managing Epilepsy and Co-existing Disorders*, Ettinger AB, Devinsky O (eds) p177, 2002
4. Vecht CJ. Clinical management of brain metastasis. *J Neurol.* 1998; 245: 127-31
5. Kaal EC, Taphoorn MJ, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J. Neurooncol.* 2005; 75: 15-20
6. Massot-Punyet et al. *Rev Neurol.* 2000; 31: 1242-7
7. Delarive et al. *Neurochirurgia* 1992; 38: 89-97
8. Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 314-7
9. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy. The role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005; 128: 7-17
10. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Aug; 2 (8): 473-81. Review
11. Saiz RA. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004; 28: 33-40
12. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA.* 2004 Feb 4; 291 (5): 605-14. Review