

Factores Implicados en la Patogenia de la Epilepsia Relacionada con el Tumor Cerebral

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIC sobre la base del artículo
Tumor-related Epilepsy: Epidemiology, Pathogenesis and Management

de
Chen D, Chen C, Crawford J, Wang S

integrantes de
University of California; Rady Children's Hospital San Diego, San Diego;
University of Minnesota, Minneapolis, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
Journal of Neuro-Oncology
139(1):13-21, Ago 2018

El tamaño, la ubicación y las propiedades intrínsecas del tumor, así como los cambios peritumorales en la comunicación intercelular, están implicados en la patogenia de la epilepsia relacionada con el tumor cerebral.

Introducción

Los tumores cerebrales suelen provocar epilepsia. Esta puede ser un síntoma de presentación o manifestarse después del diagnóstico del tumor. Las convulsiones aumentan la morbilidad y mortalidad y empeoran la calidad de vida de los sujetos con tumores cerebrales. A pesar de esto, la fisiopatología subyacente de la epilepsia relacionada con tumores cerebrales sigue siendo poco conocida.

El objetivo de la presente investigación fue resumir los conocimientos actuales y las opciones de tratamiento de la epilepsia relacionada con tumores cerebrales (ERTC).

Métodos

Se realizaron búsquedas bibliográficas en la base de datos PubMed desde el 1 de enero de 1980 hasta el 31 de diciembre de 2017. Se incluyeron 73 artículos en la presente revisión.

Epidemiología y fisiopatología

Alrededor del 4% de los pacientes con tumores cerebrales sufren epilepsia, pero el riesgo de epilepsia varía significativamente según el tipo de tumor y sus características. Los gliomas de bajo grado de crecimiento lento son más epileptógenos que los gliomas de alto grado de crecimiento más rápido.

La prevalencia de convulsiones se relaciona de forma inversa con la tasa de crecimiento tumoral y la malignidad asociada; esto puede relacionarse con que la esperanza de vida vinculada con los tumores de bajo grado puede contribuir al aumento de la incidencia de convulsiones; con que los tumores de rápido crecimiento impiden que las células tumorales desarrollen los mecanismos necesarios para la epileptogénesis, y también se cree que las células tumorales de crecimiento lento tienen propiedades epileptógenas intrínsecas.

La ubicación del tumor desempeña un papel importante en la epileptogénesis relacionada con el tumor cerebral. Los tumores que afectan a las cortezas frontal, temporal y parietal son más epileptógenos, y los tumores localizados en la sustancia gris cortical, especialmente aquellos dentro de las áreas elocuentes, tienen mayor frecuencia de convulsiones. Se ha demostrado que, en pacientes con glioma de bajo gra-

do, las lesiones que involucran diferentes áreas del cerebro se asocian con diferentes características de las convulsiones.

El tamaño y el número de lesiones tumorales a menudo se correlacionan positivamente con el riesgo de presentar epilepsia. Sin embargo, esta asociación no es perfecta.

Algunos estudios indican que la alteración de la homeostasis de los neurotransmisores en la región peritumoral puede contribuir a la epileptogénesis relacionada con el tumor. Las alteraciones en la neurotransmisión del glutamato están implicadas en la epileptogénesis en pacientes con tumores cerebrales, especialmente en gliomas altamente epileptógenos. Se han encontrado niveles elevados de glutamato en muestras tumorales y peritumorales de pacientes con epilepsia con glioma de alto grado y en sujetos con ERTC, en comparación con pacientes con tumores sin epilepsia. Investigaciones sugieren que el glutamato intratumoral y extratumoral desempeña un papel importante en la epileptogénesis relacionada con el tumor. El ácido gamma aminobutírico (GABA) es otro neurotransmisor involucrado en la epileptogénesis relacionada con tumores. A diferencia del glutamato, el GABA tiene propiedades inhibitorias. Se ha observado que, en comparación con las áreas no epilépticas que rodean un glioma de bajo grado, las regiones peritumorales epilépticas tienen menos neuronas que contienen GABA y, por lo tanto, una reducción significativa en la neurotransmisión inhibitoria. Esto podría estar relacionado con la neurotransmisión del glutamato. Estas alteraciones en los niveles de glutamato y GABA podrían relacionarse con la epileptogenicidad de los tumores cerebrales.

Abordaje de la ERTC

En los pacientes con tumores cerebrales y epilepsia, la cirugía se realiza para lograr el diagnóstico tisular definitivo, con citorreducción o sin esta, y el tratamiento de las convulsiones. La citorreducción está diseñada para eliminar regiones que representan una carga tumoral significativa sobre la base de la imagenología. La resección "supratotal" es una versión más extrema de la citorreducción que ha demostrado ser eficaz en pacientes seleccionados con tumores cerebrales, pero no en todos. Existen estudios que indican que dos tercios de los focos convulsivos relacionados con el tumor se ubican

dentro de la masa tumoral. En estos casos la probabilidad de control de las convulsiones estará en función de la extensión de la resección. En general, la ausencia de convulsiones después de la resección de una lesión/tumor varía entre el 65% y el 85%. Aproximadamente un tercio de la ERTC involucra focos convulsivos que no están localizados en la masa tumoral. Para estos pacientes, es poco probable que la extensión de la resección del tumor se correlacione con el control de las convulsiones. Por lo tanto, es fundamental determinar dónde se ubican los focos de las convulsiones. Sin embargo, esto es sumamente complejo y difícil, aun con la imagenología. El abordaje de las convulsiones en un paciente con tumor cerebral requiere una consideración compleja, y debe realizarse de forma multidisciplinaria con un equipo que incluya epileptólogos, oncólogos, cirujanos, neurorradiólogos, neuropsicólogos y patólogos. La extirpación profiláctica del hipocampo en pacientes con tumores cerebrales parece reducir el riesgo de epilepsia y mejorar la calidad de vida. Los enfoques para optimizar la ausencia de convulsiones y la reducción de las convulsiones pueden ser diferentes entre distintos tipos de tumores. El mapeo funcional intraoperatorio, la ablación termal con láser y la radiocirugía son procedimientos novedosos para el abordaje de la ERTC. Una investigación demostró que la ablación con láser estereotáctico es eficaz para tratar la epilepsia médicamente no tratable relacionada con tumores.

Las directrices recomiendan no iniciar tratamiento preventivo con fármacos antiepilépticos (FAE) de forma rutinaria en pacientes con tumores cerebrales recién diagnosticados, y suspender estos medicamentos en la primera semana después de la cirugía. Los FAE están indicados para pacientes con tumores cerebrales que presentan al menos una convulsión. El abordaje sintomático de la ERTC es similar al de la epilepsia de inicio focal. Sin embargo, pocos estudios han analizado de forma específica la eficacia de los FAE en la ERTC. Uno de los principales problemas en el tratamiento de la ERTC es la interacción farmacológica con la terapia del cáncer. Los fármacos inductores de enzimas, como el fenobarbital, la carbamazepina, la oxcarbazepina y la fenitoína, desencadenan una eliminación más rápida de numerosos tratamientos oncológicos, incluidos los corticoides, el paclitaxel, la ciclofosfamida, el etopósido, el topotecán, las nitrosoureas, la adriamicina y el metotrexato. Por el contrario, los fármacos inhibidores de enzimas reducen el metabolismo de los fármacos oncológicos. El ácido valproico es el FAE de primera generación más estudiado en la ERTC. Se ha demostrado que la combinación de ácido valproico y el agente quimioterápico temozolomida induce la apoptosis de las células cancerosas. Algunas investigaciones indican que el ácido valproico prolonga la supervivencia en pacientes con glioblastoma. Sin embargo, estos resultados no son concluyentes y se han planteado dudas acerca de

la eficacia y seguridad del ácido valproico en pacientes con tumores cerebrales. Además, se requiere investigación adicional sobre su interacción con la quimioterapia. Entre los FAE de segunda generación, el levetiracetam y la pregabalina tienen eficacia antiepiléptica comprobada en pacientes con tumores cerebrales, y un excelente perfil de seguridad. La lacosamida, como terapia complementaria, también ha demostrado eficacia para controlar y reducir la ERTC. Ante la falta de directrices específicas, se sugiere considerar la monoterapia con levetiracetam y ácido valproico como tratamiento de primera línea en pacientes con tumores cerebrales con al menos una convulsión. En caso que no se logre el control de las convulsiones con este tratamiento de primera línea, se puede considerar la terapia combinada con levetiracetam y ácido valproico y la adición de pregabalina o lacosamida. La oxcarbazepina y el topiramato, este último como terapia adyuvante, también han demostrado reducir la incidencia de ERTC. Hay que considerar la propiedad inductora de enzimas de la oxcarbazepina y su posible interacción con agentes quimioterápicos. Es importante destacar que las concentraciones plasmáticas de oxcarbazepina y topiramato no se ven afectadas por el agente quimioterápico temozolomida. Otros FAE, como la zonisamida, la lamotrigina y las benzodiazepinas como el clobazem y el clonazepam, generalmente se toleran bien y se pueden considerar para tratar la epilepsia en pacientes con tumores cerebrales. Sin embargo, no se han examinado de forma específica. En la actualidad, no existe una guía o un consenso sobre la duración del tratamiento para la ERTC. Se recomienda discutir con el paciente sobre la reducción gradual de la medicación después de 12 a 24 meses sin convulsiones o después de la resección del tumor.

Conclusiones

Los tumores cerebrales ejercen efectos sobre el tejido no tumoral circundante para aumentar el riesgo de epileptogénesis. El tamaño, la ubicación y las propiedades intrínsecas del tumor, así como los cambios peritumorales en la comunicación intercelular, están implicados en la patogenia de la ERTC. Los abordajes quirúrgicos para pacientes con tumores cerebrales y epilepsia requieren una delimitación cuidadosa del objetivo principal, en el contexto de una discusión multidisciplinaria. No hay pruebas sólidas para recomendar la profilaxis con FAE en pacientes con tumores cerebrales sin epilepsia. En individuos con tumores con epilepsia, los FAE de primera generación (fenitoína y valproato) y los FAE de segunda generación (levetiracetam, lacosamida, pregabalina, oxcarbazepina y topiramato) demuestran una eficacia comparable, aunque los FAE de segunda generación tienen perfiles de seguridad más favorables. Se requieren estudios adicionales para personalizar los paradigmas de tratamiento individualizados, incluidos los enfoques quirúrgicos y médicos para la ERTC.