

Symptoms management in patients with CNS involvement

Marta Simó

Unidad de Neuro-Oncología, Hospital Universitari de Bellvitge-ICO
L'Hospitalet-IDIBELL, Barcelona

Conflicts of interest

- Contenido de texto seguido por puntos.

Symptoms management in patients with CNS involvement

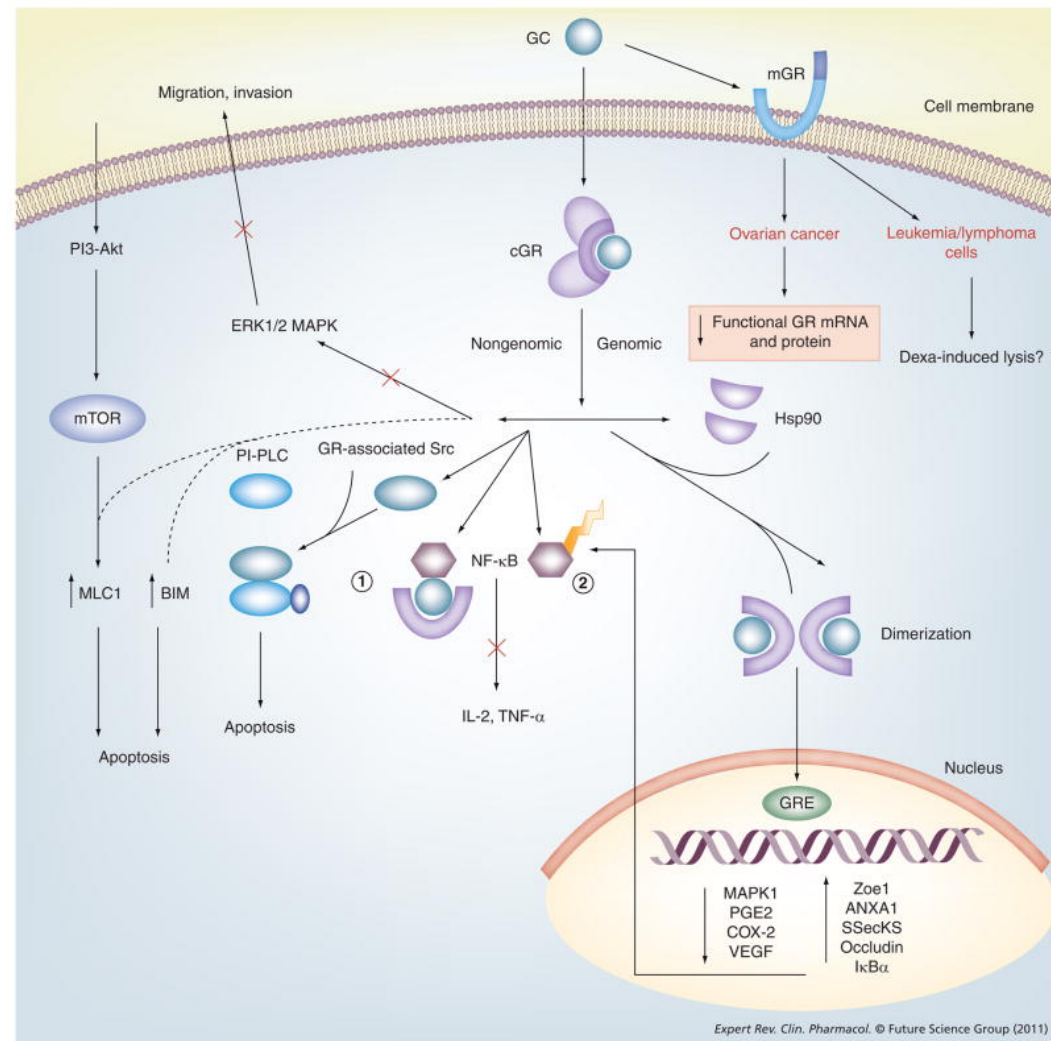
1. Steroids
2. Brain tumor related epilepsy (BTRE): AEDS
3. Venous tromboembolism (VTE)

Steroids. Anti-edema effect, but how?

Effects

↗ No genomics

↘ Genomics:
DNA
transcription

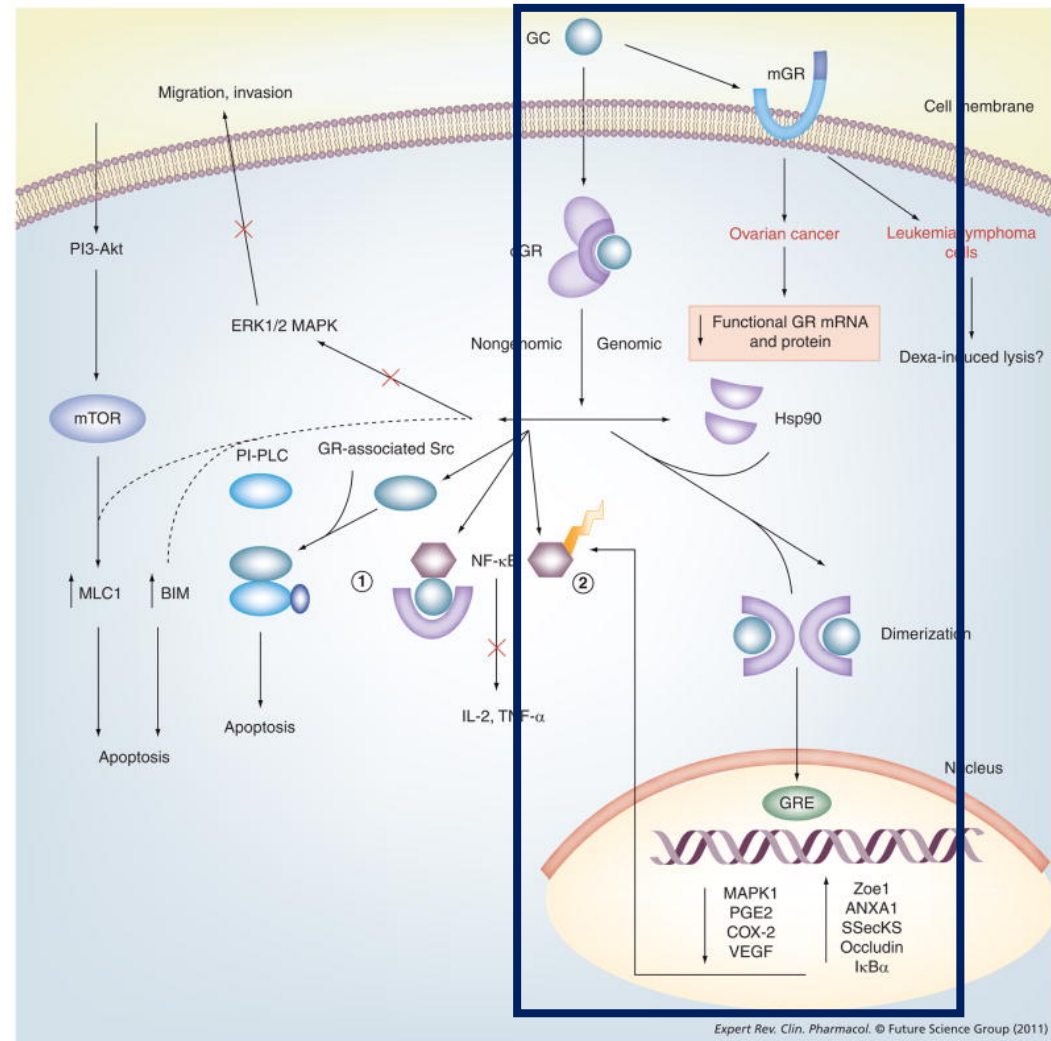


Steroids. Anti-edema effect, but how?

Effects

↗ No genomics

↘ Genomics:
DNA transcription

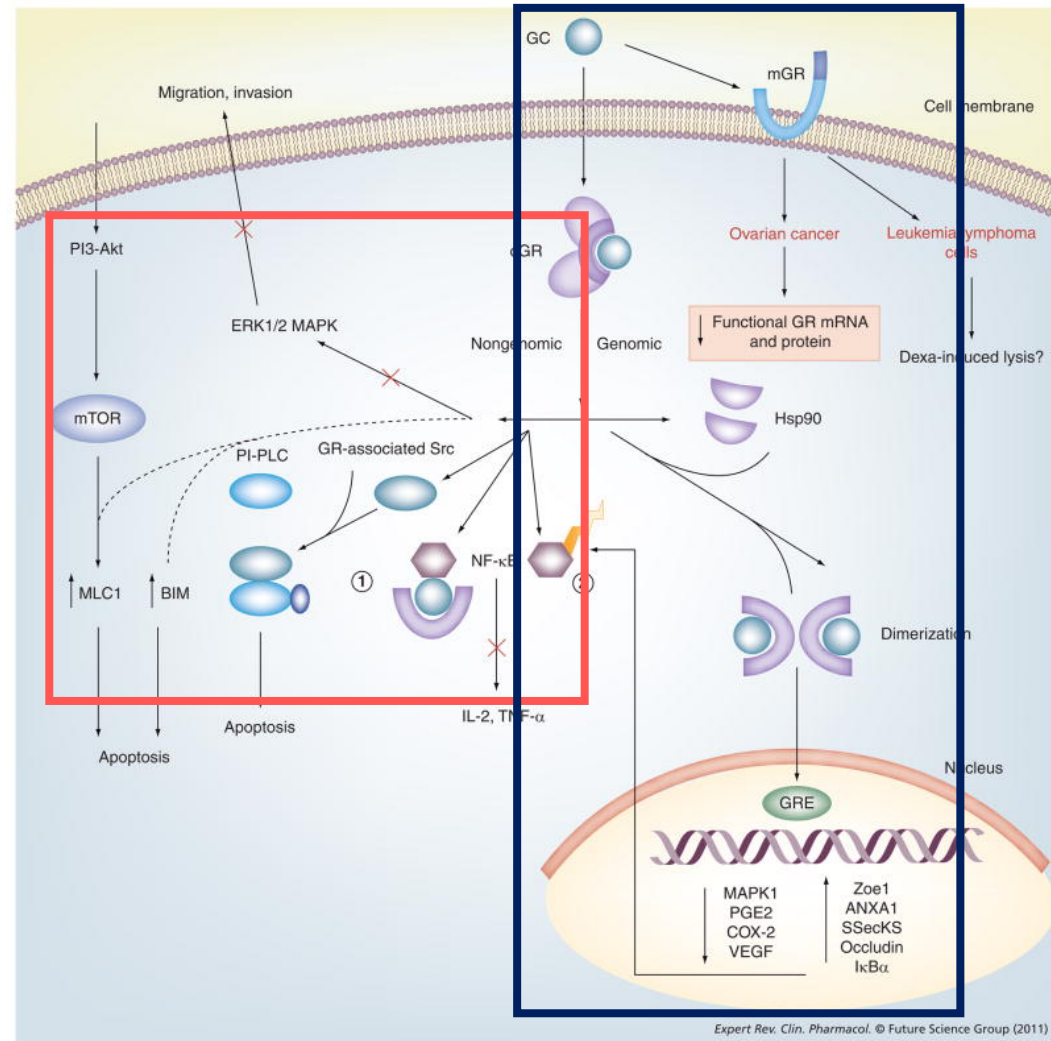


Steroids. Anti-edema effect, but how?

Effects

↗ No genomics

↘ Genomics:
DNA transcription



Steroids. Anti-edema effect, but how?

1. **Antiedema (blood brain barrier-BBB):** Edema results from the flow of fluid into the extracellular space of the brain parenchyma through an incompetent blood–brain barrier (BBB). In high-grade gliomas and brain metastases, the BBB is typically disrupted, allowing passage of fluid into the extracellular space. The increased permeability of the BBB is primarily owing to opening of the interendothelial tight junctions, but also due to increased endothelial pinocytosis and endothelial fenestrations.
 - a. Inhibition of cytokines synthesis: **↓VEGF** (vascular endothelial growth factor)
 - b. **Interactions:** transcription factors (NF-κB, STAT family)
 - c. Reduces **endothelial permeability** (↑proteins BBB)
2. **Inhibit immune and inflammatory response (↑ macrophage activity)**
3. **Inhibit tumoral proliferation in vitro**
4. **Inhibit neural stem cells and astroglia**

Synthetic steroids have 2-11 times more affinity for the receptor than cortisol



DXM: most used corticoid

- Most used (60s): potent glucocorticoid and low mineralocorticoid activity
- Long median life (more than 24 hours)
- Standard dose: 4-16mg / 24h
- Randomized trial: comparing DXM 4 vs 8mg and 4 vs 16mg /24h in patients with brain metastases. High doses: improve KPS but add more adverse events

Tabla. Diferentes corticoides disponibles y efecto glucocorticoide y mineralocorticoide [27].

	Nombre comercial, vía y dosis disponibles	Vida media biológica	Actividad glucocorticoide (potencia relativa)	Actividad mineralocorticoide (potencia relativa)	Dosis equivalente
Hidrocortisona	Hidroaltesona®: comprimidos de 20 mg Actocortina®: vial de 100 y 500 mg	8-12 h	1	1	20 mg
Prednisona	Dacortin®: 2,5, 5 y 30 mg	18-36 h	4	0,8	5 mg
Dexametasona	Fortecortin®: comprimidos de 1, 4 y 8 mg; ampollas de 4 mg	36-72 h	30	0	0,75 mg
Metilprednisolona	Urbason®: comprimidos de 4, 16 y 40 mg; ampollas de 8, 20, 40 y 250 mg Solu-Moderin®: vial de 40, 125, 250, 500 y 1.000 mg	18-36 h	5	0,5	4 mg



Neuro-Oncology

XX(XX), 1–10, 2018 | doi:10.1093/neuonc/noy056 | Advance Access date 18 May 2018

Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group



Adverse events

- They are common: specially at high doses
- Average time: 5-6 months,
- 20% of patients are on DXM chronically
- Most frequent AE: proximal and symmetrical myopathy

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–10, 2018 | doi:10.1093/neuonc/ny056 | Advance Access date 18 May 2018

Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group



Adverse events

- They are common: specially at high doses
- Average time: 5-6 months,
- 20% of patients are on DXM chronically
- Most frequent AE: proximal and symmetrical myopathy

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–10, 2018 | doi:10.1093/neuonc/noy056 | Advance Access date 18 May 2018

Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group

Table 1 Side effects of corticosteroids

Neurologic/Psychiatric	Insomnia
	Mood lability
	Anxiety/depression
	Psychosis
	Increased appetite
Hiccups	
Tremor	
Musculoskeletal	Proximal myopathy
	Osteoporosis
	Arthralgias
	Avascular necrosis
	Decreased growth/height (pediatric patients)
Gastrointestinal	Dyspepsia/gastritis
Hematologic/Immunologic	Immunosuppression-related infections (oropharyngeal candidiasis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, etc)
Endocrine	Hyperglycemia
	Weight gain
	Cushingoid habitus
	Adrenal insufficiency (after discontinuation)
Cutaneous or Vascular	Acne
	Striae
	Purpura
	Delayed wound healing
	Peripheral edema
Ocular	Visual blurring
	Cataract formation



Adverse events

- They are common: specially at high doses
- Average time: 5-6 months,
- 20% of patients are on DXM chronically
- Most frequent AE: proximal and symmetrical myopathy

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–10, 2018 | doi:10.1093/neuonc/noy056 | Advance Access date 18 May 2018

Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group

Table 1 Side effects of corticosteroids

Neurologic/Psychiatric	Insomnia
	Mood lability
	Anxiety/depression
	Psychosis
	Increased appetite
	Hiccups
	Tremor
Musculoskeletal	Proximal myopathy
	Osteoporosis
	Arthralgias
	Avascular necrosis
	Decreased growth/height (pediatric patients)
Gastrointestinal	Dyspepsia/gastritis
Hematologic/Immunologic	Immunosuppression-related infections (oropharyngeal candidiasis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, etc)
Endocrine	Hyperglycemia
	Weight gain
	Cushingoid habitus
	Adrenal insufficiency (after discontinuation)
Cutaneous or Vascular	Acne
	Striae
	Purpura
	Delayed wound healing
	Peripheral edema
Ocular	Visual blurring
	Cataract formation



Adverse events

- They are common: specially at high doses
- Average time: 5-6 months,
- 20% of patients are on DXM chronically
- Most frequent AE: proximal and symmetrical myopathy

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–10, 2018 | doi:10.1093/neuonc/noy056 | Advance Access date 18 May 2018

Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group

Table 1 Side effects of corticosteroids

Neurologic/Psychiatric	Insomnia
	Mood lability
	Anxiety/depression
	Psychosis
	Increased appetite
	Hiccups
	Tremor
Musculoskeletal	Proximal myopathy
	Osteoporosis
	Arthralgias
	Avascular necrosis
	Decreased growth/height (pediatric patients)
Gastrointestinal	Dyspepsia/gastritis
Hematologic/Immunologic	Immunosuppression-related infections (oropharyngeal candidiasis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, etc)
Endocrine	Hyperglycemia
	Weight gain
	Cushingoid habitus
	Adrenal insufficiency (after discontinuation)
Cutaneous or Vascular	Acne
	Striae
	Purpura
	Delayed wound healing
	Peripheral edema
Ocular	Visual blurring
	Cataract formation



Adverse events

- They are common: specially at high doses
- Average time: 5-6 months,
- 20% of patients are on DXM chronically
- Most frequent AE: proximal and symmetrical myopathy

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–10, 2018 | doi:10.1093/neuonc/noy056 | Advance Access date 18 May 2018

Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group

Table 1 Side effects of corticosteroids

Neurologic/Psychiatric	Insomnia
	Mood lability
	Anxiety/depression
	Psychosis
	Increased appetite
	Hiccups
	Tremor
Musculoskeletal	Proximal myopathy
	Osteoporosis
	Arthralgias
	Avascular necrosis
	Decreased growth/height (pediatric patients)
Gastrointestinal	Dyspepsia/gastritis
Hematologic/Immunologic	Immunosuppression-related infections (oropharyngeal candidiasis, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, etc)
Endocrine	Hyperglycemia
	Weight gain
	Cushingoid habitus
	Adrenal insufficiency (after discontinuation)
Cutaneous or Vascular	Acne
	Striae
	Purpura
	Delayed wound healing
	Peripheral edema
Ocular	Visual blurring
	Cataract formation



Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up[†]

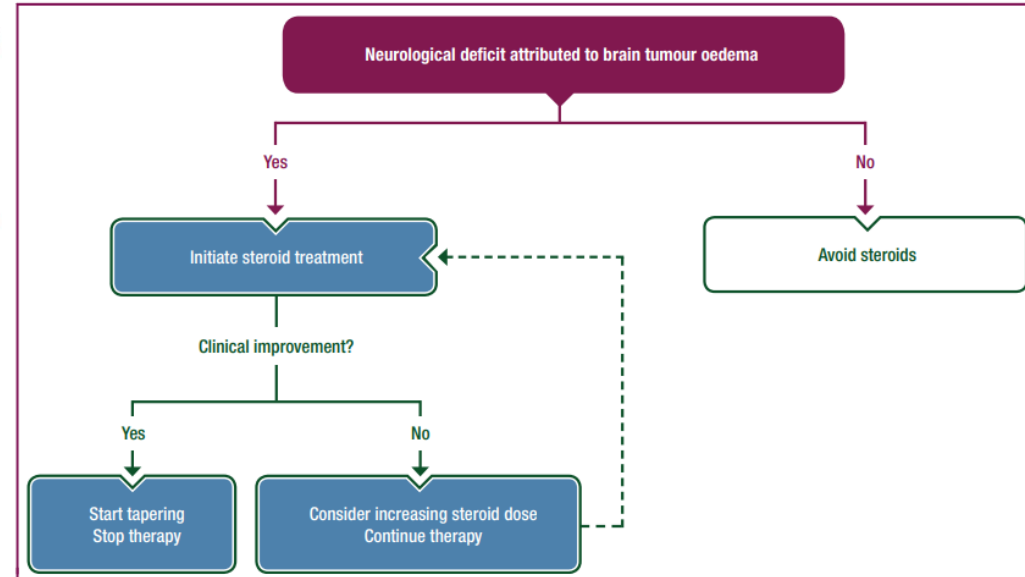


Figure 1. Clinical management of brain oedema in patients with brain tumours.



SPECIAL ARTICLE

Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up[†]

Recommendations

- New-onset seizures in cancer patients without a history of brain tumour should trigger neurological work-up, including cerebral MRI [EANO: IV, B; ESMO: V, n/a].
- Since worsening of a pre-existing seizure disorder in brain tumour patients often heralds tumour progression, repeat MRI and other potentially necessary work-up such as blood and CSF examination should be considered [EANO: IV, B; ESMO: V, n/a].
- Primary anticonvulsant prophylaxis is not indicated in brain tumour patients [EANO: I, D; ESMO: I, D].
- Levetiracetam and lamotrigine are preferred options of first choice because of their efficacy and overall good tolerability [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a].

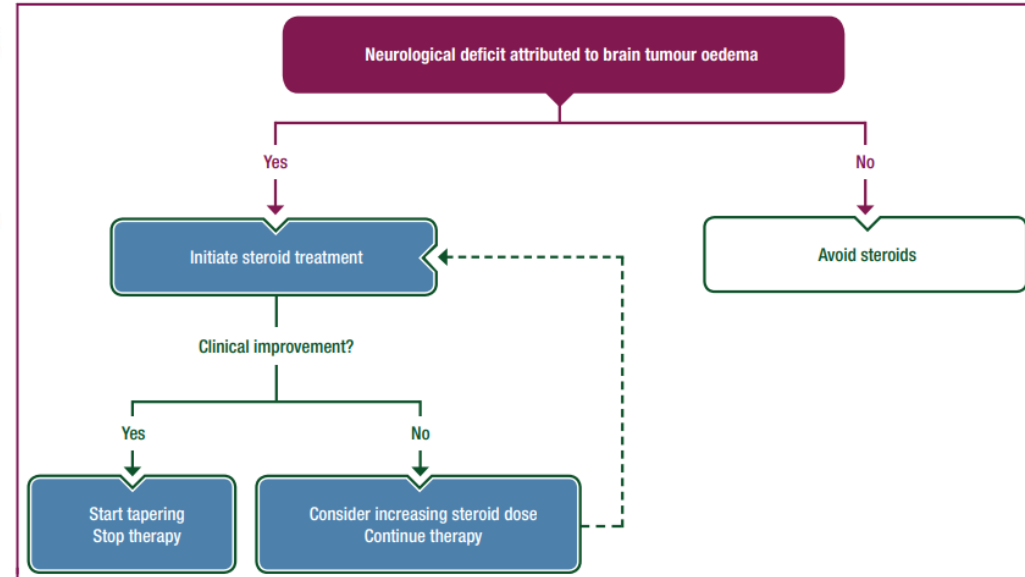


Figure 1. Clinical management of brain oedema in patients with brain tumours.



SPECIAL ARTICLE

Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up[†]

Recommendations

- New-onset seizures in cancer patients without a history of brain tumour should trigger neurological work-up, including cerebral MRI [EANO: IV, B; ESMO: V, n/a].
- Since worsening of a pre-existing seizure disorder in brain tumour patients often heralds tumour progression, repeat MRI and other potentially necessary work-up such as blood and CSF examination should be considered [EANO: IV, B; ESMO: V, n/a].
- Primary anticonvulsant prophylaxis is not indicated in brain tumour patients [EANO: I, D; ESMO: I, D].
- Levetiracetam and lamotrigine are preferred options of first choice because of their efficacy and overall good tolerability [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a].

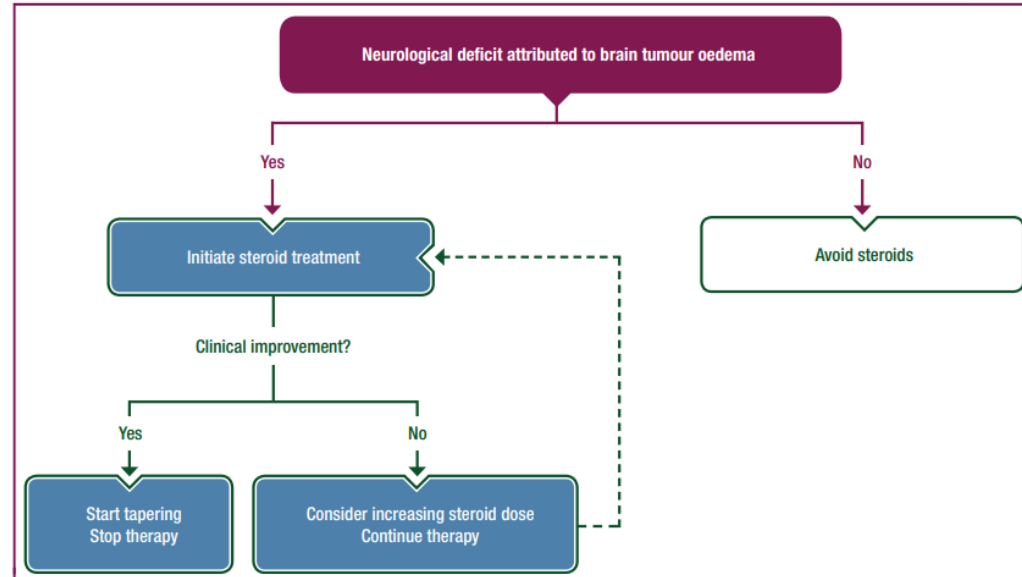


Figure 1. Clinical management of brain oedema in patients with brain tumours.

- Appropriate PJP prophylaxis, e.g. with trimethoprim-sulfamethoxazole, should be considered in patients requiring steroid treatment of >4 weeks, in those undergoing RT or chemotherapy (ChT) in parallel, or with a lymphocyte count <1000/ μ l [EANO: IV, B; ESMO: V, B].



Other measures antiedema



**Other measures antiedema
(steroid-sparing therapies):**



Other measures antiedema

(steroid-sparing therapies):

- antiVEGF: Bevacizumab: 30-60% can reduce DXM and 15-20% can stop DXM



Other measures antiedema

(steroid-sparing therapies):

- antiVEGF: Bevacizumab: 30-60% can reduce DXM and 15-20% can stop DXM
- Altres TKI: cabozantinib/ cediranib: 36% can reduce DXM



Other measures antiedema

(steroid-sparing therapies):

- antiVEGF: Bevacizumab: 30-60% can reduce DXM and 15-20% can stop DXM
- Altres TKI: cabozantinib/ cediranib: 36% can reduce DXM
- hCRF: corticorelin acetat (stimulates ACTH)



Other measures antiedema (steroid-sparing therapies):

- antiVEGF: Bevacizumab: 30-60% can reduce DXM and 15-20% can stop DXM
- Altres TKI: cabozantinib/ cediranib: 36% can reduce DXM
- hCRF: corticorelin acetat (stimulates ACTH)

VOLUME 31 · NUMBER 9 · MARCH 20 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Steroid-Sparing Effect of Corticorelin Acetate in Peritumoral Cerebral Edema Is Associated With Improvement in Steroid-Induced Myopathy

Lawrence Recht, Laszlo L. Mechtler, Eric T. Wong, Patrick C. O'Connor, and Bruce E. Rodda



Other measures antiedema (steroid-sparing therapies):

- antiVEGF: Bevacizumab: 30-60% can reduce DXM and 15-20% can stop DXM
- Altres TKI: cabozantinib/ cediranib: 36% can reduce DXM
- hCRF: corticorelin acetat (stimulates ACTH)

VOLUME 31 · NUMBER 9 · MARCH 20 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Steroid-Sparing Effect of Corticorelin Acetate in Peritumoral Cerebral Edema Is Associated With Improvement in Steroid-Induced Myopathy

Lawrence Recht, Laszlo L. Mechtler, Eric T. Wong, Patrick C. O'Connor, and Bruce E. Rodda

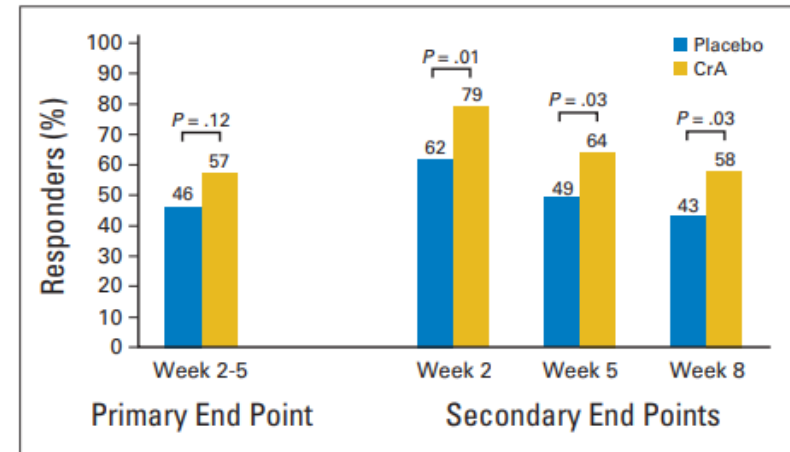
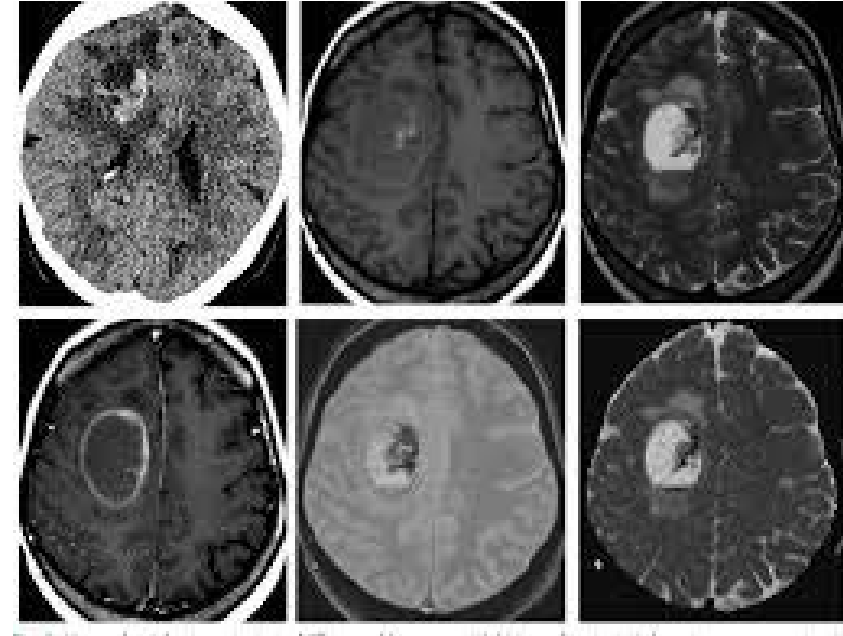


Fig 3. Higher response rates in the corticorelin acetate (CrA) arm in the primary composite end point and at weeks 2, 5, and 8.



2. Brain tumor related epilepsy (BTRE): AEDS

- Seizures are the symptom of onset in 10–50% of brain tumor patients
- Pathophysiology is still unknown
- Most frequent: partial motor seizures
- Most common tumor: melanoma (67%), lung cancer (29%) and gastrointestinal tumors (21%)
- Risk factor: cortical location and tumor with a tendency to hemorrhage
- Surgery and oncological treatment (RT or chemotherapy) are associated with increased seizures control rate
- High incidence of adverse effects on CNS



BTRE: brain tumor related epilepsy

- In patients with systemic cancer, the incidence of seizures is 4%.
- Etiology:



BTRE: brain tumor related epilepsy

- In patients with systemic cancer, the incidence of seizures is 4%.
- Etiology:

Etiology	Subtype
Metastasis	Parenchyma / Lepto or Pachymeningeal
Metabolic	HypoNa/HypoGlu/HypoCa/HipoMg/ Hipoxia/Hypercapnia
Ictus	Ischemic/Hemorrhagic/ETNB
Infections	Meningitis / Encephalitis
RT	Acute/Subacute postRT encephalopathy/SMART
Chemotherapy	Acute encephalopathy/LPRS
Drugs	Opioids, antibiotics, immunosuppressants (cyclosporine)
Paraneoplastic	Limbic encephalitis/NMDA



- In patients with systemic cancer, the incidence of seizures is 4%.
- Etiology:

QT: intravenous or intrathecal

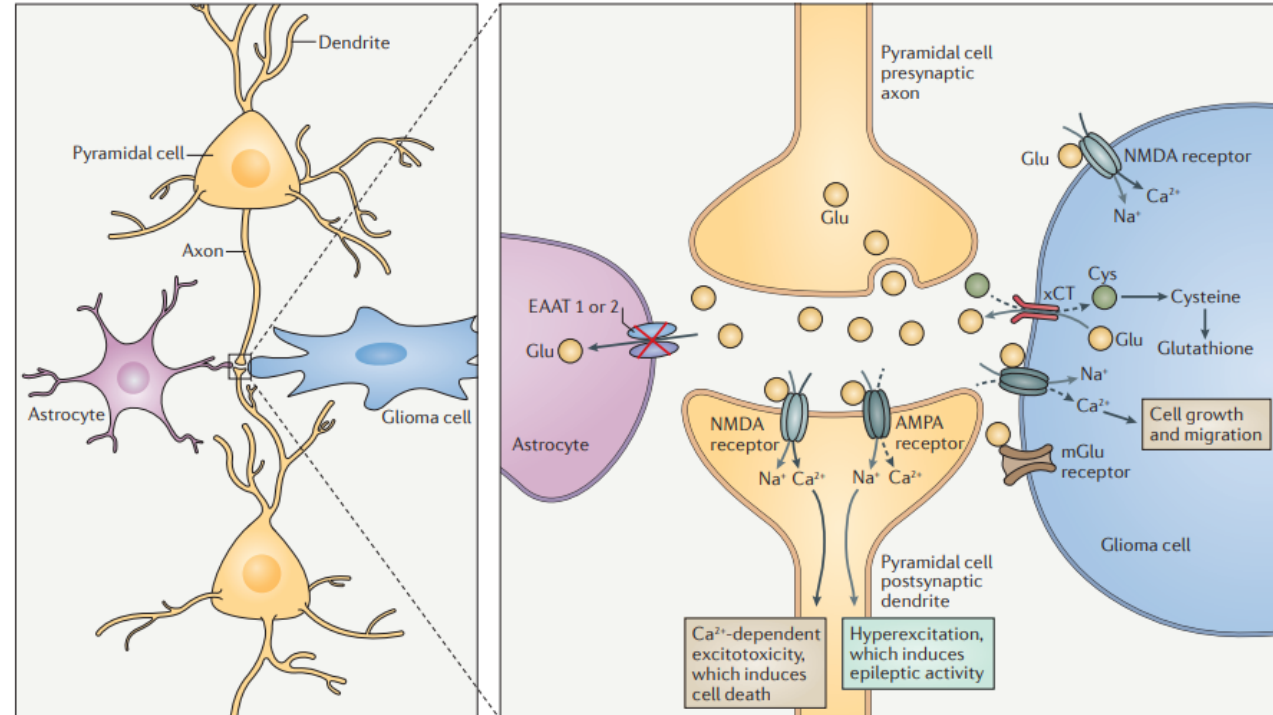
Most frequent drugs:

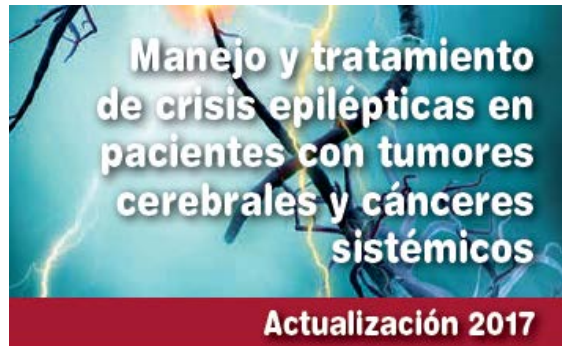
1. **Antimetabolites:** MTX, ARA-C or citarabina, 5FU
2. **Vinca alkaloids:** vincristine or etoposid
3. **Topoisomerasa inhibitors:** topotecan
4. **Alquilant:** cisplatin, CCNU or lomustine, dacarbazine or busulfan, ifosfamide

Etiology	Subtype
Metastasis	Parenchyma / Lepto or Pachymeningeal
Metabolic	HypoNa/HypoGlu/HypoCa/HipoMg/Hipoxia/Hypercapnia
Ictus	Ischemic/Hemorrhagic/ETNB
Infections	Meningitis / Encephalitis
RT	Acute/Subacute postRT encephalopathy/SMART
Chemotherapy	Acute encephalopathy/LPRS
Drugs	Opioids, antibiotics, immunosuppressants (cyclosporine)
Paraneoplastic	Limbic encephalitis/NMDA



- Tumorigenesis and epilepsy share pathogenic mechanisms that influence each other
- The mechanisms of **epileptogenesis** in brain tumors are unknown, **multifactorial**: mechanisms related to the tumor itself and the microenvironment surrounding the tumor (peritumoral cortex changes): reduce inhibitory circuits and increase excitatory ones
- **↑ Glutamate release and activation of its receptors** promotes tumor growth, cell death and epileptic activity
- **↓ GABA (chlorine) inhibitory pathway**: mitosis and migration of tumor cells
- **Antiepileptic drugs** may have antitumor effects and cancer treatment effects on crisis control





Perfil farmacológico ideal de FAEs en pacientes oncológicos

- Priorizar **FAEs** con evidencia de efecto sinérgico antineoplásico *in vitro*.
- **Eficaz** en el tratamiento de **crisis parciales y/o secundariamente generalizadas**. Preferiblemente nivel evidencia A o B en monoterapia (ILAE 2013)
- **Perfil farmacocinético adecuado** (interacciones).
- **Perfil de efectos adversos bajo** (evitar efectos cognitivos y cutáneos, fundamentalmente si se prevee realizar radioterapia).
- Presentación en **diferentes vías de administración** (formulación iv).
- **Rápida titulación**.

**Los FAEs han sido clasificados en orden de preferencia como monoterapia o terapia añadida en base a estos 6 criterios. (Véase: Huberfeld G, Vecht CJ. Nat Rev Neurol. 2016;12: 204-16).*



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/ día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/ día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/ día	No precisa	300-600 mg/ día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/ día	50 mg/ semana	100-300 mg/ día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/ día	100 mg/ semana	400-600 mg/ día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/ día 12,5 mg/ día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/ día 100-200 mg/ día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/ día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/ día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/ día	50 mg/ semana	300-600 mg/ día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Eficaz en el tratamiento de crisis parciales y/o secundariamente generalizadas

Fármaco	Dosis de inicio	Escalada	Dosis de mantenimiento	Indicación	Mecanismo de acción
Ácido valproico (Depakine®) (Genérico)	200 mg/ 8 h 500 mg/día (Crono)	200-500 mg/ 3 días	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Inhibe la recaptación GABA
Brivaracetam (Briviact®)	50 o 100 mg/día	No necesaria	50-200 mg/día	Terapia añadida	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Carbamazepina (Tegretol®) (Genérico)	200 mg/ 12 h	100-200 mg/ 3-7 días	600-1.800 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Eslicarbazepina (Zebinix®)	400 mg/día	800 mg/ 1-2 semanas	1.200 mg/día	Terapia añadida	Bloquea canales de Na ⁺
Fenitoína (Epanutin®) (Sinergina®) (Genérico)	300 mg/día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Fenobarbital (Luminal®) (Gardenal®) (Genérico)	100 mg/día	50 mg/ semana	100-300 mg/día	Monoterapia	Unión receptor GABA

Lacosamida (Vimpat®)	200 mg/día	100 mg/ semana	400-600 mg/día	Monoterapia	Modulador canales de Na ⁺
Lamotrigina (Lamictal®) (Labileno®) (Crisomet®) (Genérico)	25 mg/día 12,5 mg/día si se asocia VPA	25-50 mg/ semana 12,5/25 mg/ semana si se asocia VPA	200-600 mg/día 100-200 mg/día si se asocia VPA	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	1.000 mg/día	500 mg/ semana	1.000-3.000 mg/día	Monoterapia	Unión a proteína vesícula sináptica (SV2A)
Oxcarbazepina (Trileptal®) (Epilexter®) (Genérico)	300 mg/día	150-300 mg/ semana	900-2.400 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺
Perampanel (Fycompa®)	2 mg/día	2 mg/semana	4-12 mg/día	Terapia añadida/	Antagonista Receptor AMPA
Zonisamida (Zonegran®)	25 mg/día	50 mg/ semana	300-600 mg/día	Monoterapia	Bloquea canales de Na ⁺ /Ca



Perfil farmacocinético adecuado

Se recomiendan **fármacos con perfil de interacciones bajo** con otros fármacos (quimioterapia, corticoides, antidepresivos, otros antiepilépticos...). **Se han de evitar fundamentalmente los fármacos inductores.**

Perfil interacciones ALTO Influyen y son influidos	Perfil interacciones MEDIO No influyen pero son influidos	Perfil interacciones BAJO No influyen y no son influidos
Carbamazepina (inductor)	Lamotrigina	Levetiracetam
Fenitoína (inductor)	Eslicarbazepina	Lacosamida
Fenobarbital (inductor)	Oxcarbazepina	Brivaracetam
Ácido Valproico (inhibidor)	Zonisamida	
	Perampanel	

(Tabla extraída y adaptada de: Patsalos PN. Drug Interactions between the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 1045-61).

FAEs inductores (FNT, CBZ, OXCZ, esliCBZ):

Nitrosureas	Taxanes	Cyclophosphamide	Steroids	
topoisomerasa inhibitors	Irinotecan	Adriamicine	Busulfan	
Methotrexate	Vincristine	Sorafenib	Imatinib	Temserolimus
Erlotinib	Gefitinib	Vatalanib	Enzastaurin	Doxorubicin

FAES inhibidores (VPA, TPM):

Nitrosureas	Etoposide	Sorafenib
--------------------	-----------	-----------

QT interfieren en el metabolism de los FAEs (FNT, CBZ, VPA):

Metrotexate	Doxorubicine	Adriamicine	Cisplatin
5-Fluoracil	Capecitabine		



Efectos secundarios

Ácido Valproico	Graves: Hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia
Brivaracetam	Graves: No reportados Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior
Carbamazepina	Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia



Efectos secundarios

Ácido Valproico	Graves: Hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia
Brivaracetam	Graves: No reportados Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior
Carbamazepina	Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia



Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>	Eslicarbazepina	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>	Fenitoína	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>	Fenobarbital	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis</p>
		Lacosamida	<p>Graves: Bloqueo AV (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía</p>
		Lamotrigina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)</p> <p>Leves: Astenia, cefalea, mareo, anormalidades de coordinación, tics (niños), insomnio</p>



Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>	Eslicarbazepina	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>	Fenitoína	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>	Fenobarbital	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis</p>
		Lacosamida	<p>Graves: Bloqueo AV (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía</p>
		Lamotrigina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)</p> <p>Leves: Astenia, cefalea, mareo, anormalidades de coordinación, tics (niños), insomnio</p>



Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunológica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>	Eslicarbazepina	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso</p>	Levetiracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Astenia, somnolencia, cefalea, irritabilidad/ cambios de comportamiento, nasofaringitis, fatiga, mareo, nerviosismo</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>	Fenitoína	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.</p>	Oxcarbazepina	<p>Graves: Hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>	Fenobarbital	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis</p>	Perampanel	<p>Graves: Ideación suicida (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, somnolencia, irritabilidad, agresividad, alteración del apetito</p>
		Lacosamida	<p>Graves: Bloqueo AV (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía</p>	Zonisamida	<p>Graves: Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños)</p> <p>Leves: Fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, fatiga, somnolencia</p>
		Lamotrigina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)</p> <p>Leves: Astenia, cefalea, mareo, anormalidades de coordinación, tics (niños), insomnio</p>		



Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunológica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>	Eslicarbazepina	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso</p>	Levetiracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Astenia, somnolencia, cefalea, irritabilidad/ cambios de comportamiento, nasofaringitis, fatiga, mareo, nerviosismo</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>	Fenitoína	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.</p>	Oxcarbazepina	<p>Graves: Hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>	Fenobarbital	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis</p>	Perampanel	<p>Graves: Ideación suicida (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, somnolencia, irritabilidad, agresividad, alteración del apetito</p>
		Lacosamida	<p>Graves: Bloqueo AV (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía</p>	Zonisamida	<p>Graves: Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños)</p> <p>Leves: Fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, fatiga, somnolencia</p>
		Lamotrigina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)</p> <p>Leves: Astenia, cefalea, mareo, anormalidades de coordinación, tics (niños), insomnio</p>		



Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunoalérgica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>	Eslicarbazepina	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso</p>	Levetiracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Astenia, somnolencia, cefalea, irritabilidad/ cambios de comportamiento, nasofaringitis, fatiga, mareo, nerviosismo</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>	Fenitoína	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.</p>	Oxcarbazeplina	<p>Graves: Hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>	Fenobarbital	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis</p>	Perampanel	<p>Graves: Ideación suicida (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, somnolencia, irritabilidad, agresividad, alteración del apetito</p>
		Lacosamida	<p>Graves: Bloqueo AV (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía</p>	Zonisamida	<p>Graves: Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños)</p> <p>Leves: Fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, fatiga, somnolencia</p>
		Lamotrigina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)</p> <p>Leves: Astenia, cefalea, mareo, anormalidades de coordinación, tics (niños), insomnio</p>		



Efectos secundarios

Ácido Valproico	<p>Graves: Hepatitis inmunológica (niños menores de 2 años y errores congénitos metabolismo), pancreatitis, agranulocitosis, riesgo teratogénico</p> <p>Leves: Molestias gastrointestinales, temblor, aumento de peso, trastornos menstruales, alopecia, trombopenia</p>	Eslicarbazepina	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Hiponatremia, rash, cambios de peso</p>	Levetiracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Astenia, somnolencia, cefalea, irritabilidad/ cambios de comportamiento, nasofaringitis, fatiga, mareo, nerviosismo</p>
Brivaracetam	<p>Graves: No reportados</p> <p>Leves: Somnolencia, fatiga, mareo, infecciones del tracto respiratorio superior</p>	Fenitoína	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Cambios cosméticos (hirsutismo, hipertrofia gingival, acné), somnolencia, disartria, temblor, ataxia, neuropatía sensitiva, osteoporosis.</p>	Oxcarbazepina	<p>Graves: Hiponatremia (fundamentalmente ancianos), rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), neutropenia</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia</p>
Carbamazepina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), aplasia medular</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, fatiga, náuseas, diplopía, somnolencia, leucopenia, hiponatremia</p>	Fenobarbital	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis), agranulocitosis</p> <p>Leves: Sedación, somnolencia, hiperactividad, Dupuytren, osteoporosis</p>	Perampanel	<p>Graves: Ideación suicida (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, somnolencia, irritabilidad, agresividad, alteración del apetito</p>
		Lacosamida	<p>Graves: Bloqueo AV (poco frecuente)</p> <p>Leves: Mareo, cefalea, náuseas, diplopía</p>	Zonisamida	<p>Graves: Rash, nefrolitiasis, hipohidrosis (niños)</p> <p>Leves: Fotosensibilidad, pérdida de peso, irritabilidad, fatiga, somnolencia</p>
		Lamotrigina	<p>Graves: Rash (incluyendo Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de hipersensibilidad (fallo hepático y renal, coagulación intravascular diseminada, artritis)</p> <p>Leves: Astenia, cefalea, mareo, anormalidades de coordinación, tics (niños), insomnio</p>		



BTRE: rout of administration/sinergic effect

Diferentes vías de administración

Fármacos disponibles en forma intravenosa

Fármaco	Presentación	Dosis Inicio	Dosis mantenimiento
Ácido Valproico (Depakine®) (Genérico)	Vial 400 mg	15 mg/kg en 3-5 min	Perfusión de 1 mg/kg/h (máximo 25 mg/kg)
Brivaracetam (Briviact®)	Vial 50 mg	50-100 mg/día	50-200 mg/día
Fenitoína (Fenitoína Rubio®) (Genérico)	Vial 250 mg	18 mg/kg	300-600 mg/día o 5-7 mg/kg/día
Fenobarbital (Luminal®) (Genérico)	Vial 200 mg (Puede usarse I.M.)	10 a 20 mg/kg a 60 mg/min (empleo en UCI)	Infusion 0,1 mg/kg/min
Lacosamida (Vimpat®)	Vial 200 mg	200 mg bolus/ 400 mg si status	200-400 mg/día
Levetiracetam (Keppra®) (Genérico)	Vial 500 mg	500 mg/12 h en infusión continua (15 min), dilución en 100 ml suero fisiológico*	1.000-3.000 mg/día

*Valorar utilizar dosis de 10-30 mg/kg según respuesta, dilución de la dosis en 100 ml de suero fisiológico.

AEDs	In vitro antitumor effect
VPA	<ul style="list-style-type: none">▪ Histonas desacetilasa inhibitor: important role in the regulation of gene expression▪ Apoptosis induction
LEV	<ul style="list-style-type: none">▪ MGMT repair gene inhibition▪ Inhibits tumor cell proliferation
LCS/BRI	<ul style="list-style-type: none">▪ Cytotoxic dose-dep effects (modulation of various microRNAs)
PeR	<ul style="list-style-type: none">▪ growth effect of glioblastoma cells



Recomendaciones tratamiento cáncer sistémico, metástasis cerebrales o tumores cerebrales (excepto AA o GBM)

Monoterapia

Levetiracetam o Lacosamida*

Recomendaciones de tratamiento en terapia añadida

1ª opción	Combinación de los anteriores
2ª opción	Ácido Valproico, o bien Brivaracetam, o bien Carbamazepina, o bien Eslicarbazepina, o bien Fenitoína, o bien Lamotrigina, o bien Oxcarbazepina, o bien Perampanel, o bien Zonisamida

SI status: seguir el tratamiento estándar (AES SE guideline 2016)

1er tratamiento	Rivotril 0,5 mg y valorar repetir otra dosis de rivotril 0,5 mg (nivel evidencia A)
2º tratamiento (nivel evidencia U)	– Fenitoína 20 mg/kg IV – Ácido Valproico 20-40 mg/kg IV – Levetiracetam bolus de 4.000 mg IV

*Menor experiencia.



Profilaxis

Ningún estudio randomizado ha mostrado eficacia del tratamiento antiepiléptico profiláctico después de la cirugía en pacientes sin crisis epilépticas. El tratamiento se retirará en 1-2 semanas posterior a la cirugía. Se emplearán fármacos con el perfil más idóneo.

Recomendación

Levetiracetam 500 mg c/12 horas durante una semana.



Profilaxis

Ningún estudio randomizado ha mostrado eficacia del tratamiento antiepiléptico profiláctico después de la cirugía en pacientes sin crisis epilépticas.

El tratamiento se retirará en 1-2 semanas posterior a la cirugía.

Se emplearán fármacos con el perfil más idóneo.

Recomendación

Levetiracetam 500 mg c/12 horas durante una semana.

- Monitor AEDs levels: 42-70% of patients with seizures present with infratherapeutic levels
- Prolonged Todd's paralysis
- RMI: beware of alterations secondary to epilepsy
- Always: wide differential diagnosis
- No DXM is needed to treat seizures, if there is no increase of symptomatic edema



Venous tromboembolism (VTE)

Venous thromboembolism prophylaxis

Incidence of 20-30% VTE in brain tumors (20% M1 and 30% GBM)

- **Prophylactic therapy: LMWH (evidence class II):**
 - Hospitalized patients
 - Immobilized patients
 - PostIQ (24h postIQ initiation): 50% reduction in VTE without increased risk of bleeding
- **Risk factors for VTE (general):**
 - Primary tumor: pancreas, uterus, lung, stomach and kidney,
 - Concomitant steroids therapy
 - Immobilization
 - Chemotherapy
 - Elevated BMI (body mass index)

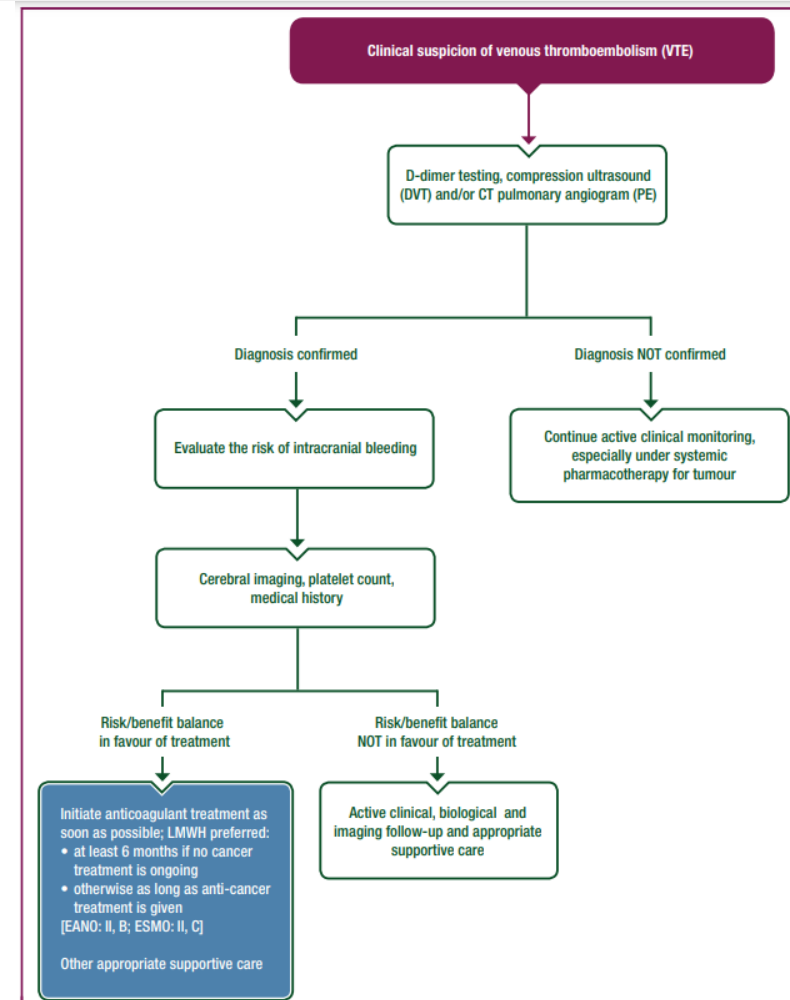


Figure 3. Clinical management of venous thromboembolism in patients with brain tumours. CT, computer tomography; DVT, deep vein thrombosis; LMWH, low-molecular weight heparin; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.



Venous thromboembolism algorithm

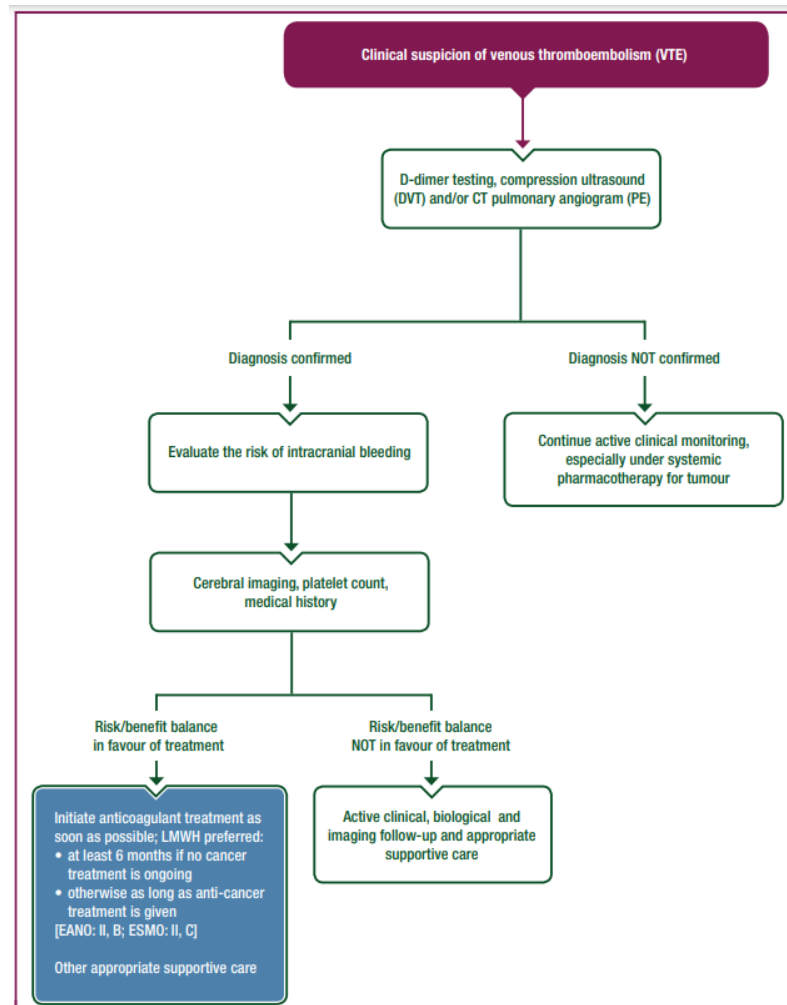


Figure 3. Clinical management of venous thromboembolism in patients with brain tumours. CT, computer tomography; DVT, deep vein thrombosis; LMWH, low-molecular weight heparin; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.



SCIENTIFIC BITES®

Cancer research
e-learning platform

Thank you



 **Bellvitge**
Hospital

 **ICO**
Institut Català d'Oncologia