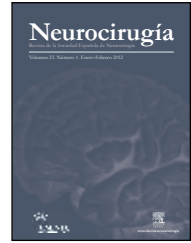




NEUROCIRUGÍA

www.elsevier.es/neurocirugia



Artículo de revisión

Control de las crisis epilépticas durante el postoperatorio inmediato de los tumores cerebrales supratentoriales: recomendaciones del Grupo de Neurocirugía Funcional y Estereotáctica de la Sociedad Española de Neurocirugía

Miguel Domínguez-Páez^{a,*}, José Luis Herranz-Fernández^b, Vicente Villanueva-Haba^c, Juan Carlos Sánchez-Álvarez^d, Gonzalo Olivares-Granados^e, Rafael García-de Sola^f, Julio Albisua-Sánchez^g, Miguel Ángel Arráez-Sánchez^a, Bernardo Mosqueira-Centurión^a, Santiago Amaro-Cendón^h, Alicia Bollar-Zabalaⁱ, Fernando Carceller-Benito^j, Julio Salazar-Hernández^k, Carlos Fernández-Carballal^l, Alfredo García-Allut^h, Eduardo García-Navarrete^f, Antonio Gutiérrez-Martín^c, José Luis Lara-Cantalejo^e, Javier Márquez-Rivas^m, Bartolomé Oliver-Abadalⁿ, Iñigo Pomposo-Gaztelu^ñ, Ángel Prieto-González^o, Jordi Rumiá-Arboix^p y Enrique Úrculo-Bareñoⁱ

^aServicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

^bServicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^cServicio de Neurología, Hospital La Fe, Valencia, España

^dServicio de Neurología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

^eServicio de Neurocirugía, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^fServicio de Neurocirugía, Hospital La Princesa, Madrid, España

^gServicio de Neurocirugía, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^hServicio de Neurocirugía, Hospital Juan Canalejo, Santiago de Compostela, La Coruña, España

ⁱServicio de Neurocirugía, Hospital Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^jServicio de Neurocirugía, Hospital La Paz, Madrid, España

^kServicio de Neurocirugía, Hospital Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^lServicio de Neurocirugía, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^mServicio de Neurocirugía, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

ⁿServicio de Neurocirugía, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^ñServicio de Neurocirugía, Hospital Cruces, Bilbao, Vizcaya, España

^oServicio de Neurocirugía Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^pServicio de Neurocirugía, Hospital Clínic, Barcelona, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Dr.m.dominguezpaez@gmail.com (M. Domínguez Páez).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido el 10 de noviembre de 2011

Aceptado el 11 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Crisis epilépticas precoces

poscraneotomía

Profilaxis antiepiléptica

Tumores supratentoriales

R E S U M E N

Con la finalidad de proponer una serie de recomendaciones del tratamiento médico antiepiléptico, en el perioperatorio de los tumores cerebrales supratentoriales, se realiza una revisión de la literatura enfocada sobre todo a la profilaxis primaria de las crisis epilépticas precoces acaecidas en el postoperatorio inmediato.

Se concluye que es recomendable pautar profilaxis primaria antiepiléptica poscirugía durante una semana en los pacientes con tumor cerebral supratentorial que no han presentado crisis epilépticas. Si las crisis aparecen durante la evolución de la enfermedad, es necesario pautar un tratamiento a largo plazo. Dadas las características de estos pacientes, se recomienda usar un fármaco antiepiléptico con presentación por vía intravenosa y un perfil bajo de interacciones. El levetiracetam, seguido del valproato, parecen ser los más adecuados.

Dichas recomendaciones deben considerarse como una guía general de manejo, pudiendo ser modificadas, incluso de manera significativa, por las circunstancias propias de cada caso clínico.

© 2011 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Primary prophylaxis of early seizures after surgery of cerebral supratentorial tumors: Group for the Study of Functional-Sterotactic Neurosurgery of The Spain Society of Neurosurgery recommendations

A B S T R A C T

Our review of the literature is basically focused on the primary prophylaxis of early seizures after surgery of cerebral supratentorial tumors, with the aim of suggesting several recommendations in medical antiepileptic treatment to avoid this kind of seizures which occur immediately after surgery.

In conclusion, it is recommended to provide criteria for prophylaxis of early seizures after surgery of cerebral supratentorial tumors. It's recommended a one week treatment with antiepileptic drugs in patients who didn't have seizures yet, starting immediately after the surgical treatment. If seizures appear during progress of the disease, a large period treatment will be needed. Preferred antiepileptic treatment is intravenous and with a low interactions profile. Levetiracetam, followed by valproic acid seem to be most appropriated drugs due to their properties and protective effects, particularly for our patients requirements.

These recommendations are considered a general proposal to effective clinical management of early seizures after surgery, not taking into account the single circumstances of our patients. Always, clinical features of the patients could modify even significantly these guides in the benefit of each patient.

© 2011 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Keywords:

Early postcraniotomy seizures

Prophylactic anticonvulsants

Supratentorial tumors

Introducción

La incidencia de crisis epilépticas, como primer síntoma, en pacientes con tumores cerebrales es del 26%, antes o en el momento del diagnóstico (rango 10-45%)¹. Si prolongamos el período de observación, como síntoma en cualquier momento de la evolución, la incidencia de crisis epilépticas asociadas a tumores supratentoriales varía del 20 al 80%, atendiendo a la estirpe histológica y a la localización de

la lesión. Se estima la siguiente incidencia en función del tipo de tumor: oligodendroglioma, 50 a 81%; astrocitoma, 40 a 66%; ependimoma, 33 a 50%; glioblastoma, 30 a 42%; meningioma, 40%, y metástasis 19 a 26%². Las crisis epilépticas pueden presentarse en cualquier momento, antes o después del diagnóstico de un tumor cerebral. La aparición de crisis está relacionada con la localización cortical de la lesión tumoral e inversamente relacionada con el grado de malignidad, lo que se observa particularmente en tumores

gliales^{3,4}. La mayor incidencia de epilepsia en tumores histológicamente más benignos es probablemente atribuible al mayor promedio de vida, y a que en los tumores de alto grado, el crecimiento de éste implica la destrucción de áreas epileptógenas, además de que presentan predilección por asentar sobre la sustancia blanca, en vez de en el córtex⁵. Existe buena correlación entre la epilepsia y la ubicación del tumor puesto que las áreas alrededor de la corteza motora primaria son más susceptibles a la actividad epiléptica². Rosati et al⁵ establecen que, en caso de gliomas, las crisis son más frecuentes en los de bajo grado, aunque si aparecen en los pacientes con glioma de alto grado son de más difícil control. Se debe tener en cuenta que presentar una crisis epiléptica no implica siempre que exista un foco epileptógeno crónico, sino que la crisis puede haberse desencadenado por un fenómeno fisiopatológico agudo⁵. Esto podría estar en relación con la incidencia de crisis del 15-20% durante el período postoperatorio agudo^{6,7}.

En este trabajo se pretende realizar una revisión y puesta al día de la incidencia de crisis epilépticas alrededor del acto quirúrgico y el tratamiento médico más adecuado, con el propósito de disminuir o evitar esta circunstancia que, en numerosas ocasiones, complica la evolución clínica de los pacientes. De manera que se establece una serie de recomendaciones respecto del tratamiento con fármacos antiepilépticos durante el período de estancia hospitalaria en los pacientes con tumor cerebral.

Profilaxis antiepiléptica al diagnóstico de un tumor cerebral

Una de las principales cuestiones, de siempre planteada, se centra en el posible beneficio de la profilaxis primaria en los pacientes con un tumor cerebral que no ha desarrollado clínicamente una crisis. Una revisión Cochrane de 2008⁸ expone que no existen diferencias entre los grupos de tratamiento control en la prevención de las primeras crisis epilépticas en pacientes con un tumor cerebral, siendo el riesgo de un evento adverso mayor para los pacientes que reciben antiepilépticos respecto a los que no, de forma estadísticamente significativa ($p = 0,046$). Estos resultados sólo son aplicables para los antiepilépticos fenitoína (PHE), fenobarbital y valproato. A pesar de los resultados el autor concluye que la decisión de comenzar un antiepiléptico para la profilaxis de las crisis epilépticas se guía en último término por la evaluación de los factores de riesgo individuales y una cuidadosa discusión con el paciente.

Se debe destacar la recomendación de la Academia Americana de Neurología¹ (ya recogida en la revisión Cochrane) de no usar fármacos antiepilépticos en pacientes con tumor cerebral que no han sufrido crisis, debido a la ausencia de eficacia y al riesgo potencial de efectos adversos. Según los autores, ésta se trata una recomendación con alto grado de certeza clínica.

A pesar de estas recomendaciones de la Academia Americana de Neurología del año 2000, Siomin et al⁹, en el año 2005, tras una encuesta en la que participaron 386 neurocirujanos, pusieron de manifiesto que más de la mitad de ellos pautaba

de forma rutinaria un antiepiléptico ante el diagnóstico de tumor cerebral.

Por tanto, tendríamos que concluir que no se recomienda pautar tratamiento antiepiléptico de forma sistemática a los pacientes con tumor cerebral que no han desarrollado crisis epilépticas^{1,8,10}.

Profilaxis antiepiléptica perioperatoria

Las crisis epilépticas precoces son aquellas acontecidas durante la primera semana tras la cirugía. La incidencia tras la cirugía de tumores cerebrales supratentoriales se estima en torno del 15-20%, con un riesgo mayor dentro de las primeras 48 horas^{6,7}. Su aparición se asocia a un incremento de la morbimortalidad postoperatoria debido a hipoxia cerebral, acidosis metabólica, alteración del nivel de consciencia que dificulta la vigilancia del paciente posquirúrgico y aumento del edema cerebral y del insulto posquirúrgico por incremento de la presión intracraneal. Además, la aparición de estas crisis se ha relacionado con una mayor probabilidad de epilepsia crónica¹¹⁻¹⁴.

A la hora de disminuir la incidencia de estas crisis, los trabajos de Temkin de 2001¹⁵ y 2002¹⁶ exponen la utilidad de la profilaxis con PHE tras craneotomía, la primera semana posquirúrgica. La prolongación de dicho tratamiento no se recomienda por no tener efecto sobre la aparición de epilepsia tardía.

Si tenemos en cuenta la morbimortalidad inherente a las crisis tras la cirugía tumoral y a la eficacia de la profilaxis, el tratamiento profiláctico durante la primera semana parece justificado. Sin embargo, no existe un consenso general, existiendo trabajos a favor de la profilaxis^{15,17-20} y otros en contra^{21,22}. Existe, por otra parte, una gran heterogeneidad en los estudios disponibles: estudios con pacientes sin crisis en los que se evalúa la profilaxis primaria¹³; estudios con pacientes que tomaban ya un fármaco antiepiléptico, añadiéndose PHE para la profilaxis²³; estudios con pacientes sin crisis y con crisis antes de la cirugía, mezclándose la profilaxis primaria y secundaria^{14,24}, lo que dificulta llegar a conclusiones sólidas en cuanto a la indicación de la profilaxis. Más recientemente, se sigue observando que las publicaciones en cirugía craneal genérica o sobre meningiomas son habitualmente incapaces de establecer diferencias significativas. Sin embargo, las enfocadas a determinados tipos de lesiones o abordajes, como gliomas de alto grado en tratamiento con quimioterapia local, suelen ofrecer resultados significativos en la reducción del número de crisis²⁵. En definitiva, establecer la recomendación de la profilaxis antiepiléptica primaria poscraneotomía en tumores supratentoriales sigue siendo controvertido, basándose en la bibliografía existente.

Un aspecto no considerado habitualmente en la mayor parte de los trabajos es el impacto tanto económico como logístico y de consumo de recursos que generan las crisis postoperatorias, además del coste farmacológico. Tras una crisis, se realizan más estudios de imagen, habitualmente estos pacientes permanecen en unidades de cuidados intensivos de forma más prolongada, o son mantenidos por un tiempo

prolongado bajo sedación o soporte ventilatorio, incluso si no han existido complicaciones adicionales. Desde el punto de vista de la calidad del tratamiento que perciben, la familia y el propio paciente son más renuentes a abandonar el centro hospitalario cuando se han producido crisis en el postoperatorio inmediato y se generan dudas sobre la buena evolución del control de la lesión que requieren en ocasiones largas sesiones de información con los equipos quirúrgicos y médicos, sobre todo por el escaso conocimiento que de las crisis y de la epilepsia tiene la población general^{26,27}. Por lo tanto, en muchos casos, la decisión de tratamiento se apoya finalmente más en estos factores, por lo que, a pesar de la controversia, se tiende a recomendar la profilaxis primaria poscraneotomía durante la primera semana tras la intervención.

Elección del fármaco

El fármaco antiepiléptico (FAE) ideal debería presentar una serie de características: eficaz, farmacocinética adecuada sin interacciones significativas con otros fármacos (gran biodisponibilidad oral, cinética lineal, no unión a proteínas plasmáticas, metabolismo renal), presentación oral e intravenosa (IV), así como escaso porcentaje de efectos adversos. Los antiepilépticos de nueva generación presentan un mejor perfil farmacológico. Sin embargo, en general, no han demostrado controlar mejor las crisis epilépticas que los anticomiciales clásicos. Sí han demostrado una mayor tolerabilidad y una menor tasa de interacciones. En su contra está el mayor coste económico. La *UK Guideline* sólo recomienda los nuevos antiepilépticos en caso de imposibilidad de control de crisis con los clásicos. La *US Guideline* es partidaria de ajustar la elección a las necesidades de cada paciente^{11,17}.

A la hora de elegir el fármaco en un paciente con tumor cerebral, se deben tener en cuenta ciertos aspectos:

- En más del 50% de los casos, el paciente recibirá un tratamiento oncológico, por lo que el fármaco a elegir no debería interactuar con los agentes quimioterápicos ni aumentar la toxicidad de la radioterapia a nivel cognitivo y/o cutáneo. Lo mismo ocurre con la dexametasona, tratamiento de primera línea del edema en los pacientes con tumor cerebral, cuya biodisponibilidad se podría ver alterada.
- La mayoría de los pacientes será sometido a un tratamiento quirúrgico. Por tanto, para evitar el cambio de medicación, es aconsejable el tratamiento con un fármaco que disponga de formulación IV.

Según la evidencia científica disponible, aparentemente los principios generales del tratamiento de la epilepsia son aplicables a la epilepsia de origen tumoral (epilepsia sintomática relacionada con la localización), aunque con ciertos problemas específicos, como la resistencia al tratamiento farmacológico, la mayor incidencia de efectos secundarios de la medicación antiepiléptica y las interacciones con la quimioterapia y tratamiento con corticoides. Por las razones expuestas anteriormente, la elección del antiepiléptico

de primera línea para el tratamiento de las crisis epilépticas en pacientes con tumor cerebral debería ser diferente a la de otros tipos de crisis epilépticas. Hay que disminuir el riesgo elevado de interacciones farmacológicas que presentan los fármacos antiepilépticos, sobre todo con los antineoplásicos y los corticoides. En la actualidad disponemos de varios fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos como el ácido valproico, lamotrigina, levetiracetam (LEV), lacosamida, zonisamida y topiramato (dosis menores de 200 mg), que pueden ser utilizados como fármacos de primera línea en el tratamiento de las convulsiones en el paciente con tumor cerebral²⁸. Van Breemen et al^{29,30} son partidarios de usar como fármaco de primera línea en los pacientes con glioma: lamotrigina, valproato y topiramato; relegando el LEV y la gabapentina como tratamiento adicional adyuvante si no se consigue el control de las crisis en monoterapia. En su experiencia, estos autores han descrito un mayor control de las crisis con la asociación valproato y LEV.

Referente a la profilaxis antiepiléptica postoperatoria en pacientes con tumor cerebral, debe tenerse en cuenta que la mayoría de estudios realizados utilizan fármacos antiepilépticos clásicos. El más usado y evaluado ha sido la PHE^{13,15,16,31}. A pesar de que las guías de tratamiento antiepiléptico aconsejan el uso de PHE en este contexto, cada vez hay más trabajos que respaldan el uso de otros antiepilépticos^{24,32}. Mauro et al¹⁴ evaluaron la seguridad y eficacia de la oxcarbazepina en la profilaxis de crisis precoces tras cirugía en una serie de 150 pacientes con glioma cerebral supratentorial. Sólo 4 pacientes (2,7%) experimentaron crisis epilépticas en la primera semana después de la cirugía. En cuanto a los efectos adversos en la primera semana, 6 pacientes (4%) presentaron exantemas. Los autores concluyen que la oxcarbazepina puede ser una buena alternativa a los tradicionales agentes antiepilépticos en la prevención de las crisis epilépticas perioperatorias, además de que puede ser una opción válida cuando la terapia a largo plazo es necesaria debido a la baja interacción con otros fármacos y los bajos efectos secundarios hematológicos.

El uso y la eficacia del ácido valproico en el tratamiento de la epilepsia tumoral están bien documentados. Se le conoce un efecto antitumoral (favorece la apoptosis) en gliomas y, al suprimir la expresión de MDR1, disminuye las posibilidades de refractariedad. En general, es bien tolerado, aunque es un inhibidor enzimático y podría dar lugar a toxicidad de otros fármacos que se usen concomitantemente. Cuando se utiliza durante la quimioterapia puede incrementar el riesgo de mielosupresión. Se asocia con hepatotoxicidad y, en dosis mayores, se ha descrito trombocitopenia y alteraciones de la coagulación. La importancia clínica de estas alteraciones hematológicas y los estudios neuroquirúrgicos sugieren que estos pacientes no tienen un mayor riesgo de hemorragia posquirúrgica³³.

En resumen, como primera línea de tratamiento en los pacientes con tumor cerebral, tanto para la profilaxis primaria tras craneotomía como para la profilaxis secundaria, se debería elegir un FAE sin interacciones, con baja incidencia de reacciones adversas y con presentación IV. El valproato y el LEV estarían entre los más recomendados.

Consideraciones fenitoína frente a levetiracetam

La PHE ha sido y sigue siendo el fármaco más utilizado en el ámbito neuroquirúrgico. Sin embargo, a pesar de su eficacia, presenta una serie de inconvenientes si se la compara con los FAE de penúltima y última generación. Son muy numerosas las interacciones farmacológicas asociadas a la PHE. Este fármaco es un inductor enzimático de casi todas las isoenzimas microsomaes del citocromo hepático P450, por lo que puede acelerar el metabolismo de todas las medicaciones que experimentan un metabolismo por estas enzimas. Prácticamente todos los pacientes con tumor cerebral supratentorial reciben tratamiento con dexametasona para tratar el edema vasogénico asociado y minimizar los síntomas derivados de éste, antes y después de la cirugía. Pero, como la PHE disminuye la semivida de la dexametasona en un 51%³⁴, su efecto terapéutico podría verse comprometido. A su vez, la dexametasona puede interactuar con la PHE en la unión a proteínas y, por interferencia en el metabolismo hepático, podría favorecer la toxicidad de ésta si se retira el tratamiento con corticoides.

Un determinado porcentaje de pacientes intervenidos de tumor cerebral desarrollará una epilepsia crónica y, a su vez, recibirán tratamiento oncológico durante la evolución de su enfermedad. Se han descrito menores niveles plasmáticos de quimioterápicos en pacientes tratados de forma concomitante con PHE³⁵, por lo que se recomienda en este grupo de pacientes con epilepsia y tratamiento quimioterápico la administración de anticomiciales no inductores enzimáticos³⁶. Además, la combinación de PHE y radioterapia holocraneal se ha asociado a una mayor incidencia de reacciones dérmicas y de deterioro cognitivo a medio/largo plazo³⁷. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es que la PHE se metaboliza en un 90% en el hígado, por lo que sus niveles pueden ser influidos por otros fármacos (riesgo de toxicidad o infradosificación).

El LEV es un antiepileptico de amplio espectro, eficaz y con numerosas ventajas farmacocinéticas respecto a PHE: no precisa dosis de carga, no necesita ajuste de dosis al cambiar su administración IV a oral, presenta una farmacocinética lineal sin interacciones y, por lo general, no requiere control de niveles sanguíneos; tampoco precisa de la monitorización cardíaca durante su administración IV; no se han descrito interacciones (muy importante teniendo los tratamientos con dexametasona y/o oncológicos) y se han observado escasas reacciones adversas y buena tolerabilidad. Ante esto, van destacando los trabajos donde se postula la posibilidad de que el LEV pueda ser considerado como fármaco de primera línea en los pacientes con tumor cerebral, ya sea para profilaxis primaria o secundaria^{32,38-41}. Milligan et al²⁴ analizaron de forma retrospectiva el uso de LEV y PHE en monoterapia para la profilaxis de crisis epilépticas tras cirugía supratentorial. El estudio mostró que la incidencia de crisis precoz en el grupo de LEV fue de 1/105, mientras que en el de PHE fue de 9/210 ($p = 0,17$). Referente a las reacciones adversas medicamentosas que requirieron cambio en el tratamiento durante la hospitalización, se produjo en 1/105 pacientes tratados con LEV y en 38/210 tratados con PHE ($p < 0,001$). Los autores concluyen que, a pesar de que ambos anticomiciales son eficaces

en el control de las crisis, el LEV se asoció a menos reacciones adversas.

Debido a las ventajas farmacocinéticas del LEV, a su menor tasa de reacciones adversas y a la no necesidad de monitorizar sus niveles, cada vez son más los trabajos que avalan el uso de este fármaco, dentro del ámbito neuroquirúrgico, en detrimento de la PHE^{20,29,32,38,40,42}.

Protocolo de manejo recomendado

De acuerdo con todo lo anteriormente referido, estas recomendaciones van dirigidas hacia pacientes adultos diagnosticados de tumor supratentorial, intra o extraaxial y que van a ser sometidos a una cirugía resectiva (fig. 1).

1. Profilaxis primaria (pacientes con tumor cerebral supratentorial que no han tenido crisis epilépticas). Sólo se aconseja durante la primera semana después de la cirugía. El inicio del tratamiento comenzaría durante la inducción anestésica. Se mantendría la vía IV durante las primeras 48 h poscirugía, luego pasaría a vía oral, suspendiéndose al séptimo día.
2. Profilaxis secundaria (pacientes con tumor cerebral supratentorial que han sufrido una o más crisis epilépticas). Se aconseja un tratamiento indefinido, hasta conseguir el control de las crisis por un mínimo de un año, siguiendo las pautas de la epilepsia no tumoral. Si se realiza un electroencefalograma tras un año de control clínico, encontrar un foco irritativo estaría a favor de prolongar el tratamiento anticomicial, puesto que existe riesgo de recurrencia. No encontrar foco irritativo podría justificar la retirada del tratamiento antiepileptico, ya que la crisis podría haberse producido por un evento fisiopatológico agudo, no existiendo foco epileptógeno crónico⁵.
3. Elección del fármaco. Se propone como fármaco de primera línea el LEV, a dosis de 20 mg/kg/día repartidas en 2 dosis. Como fármaco de segunda línea el valproato, a dosis de 15 mg/kg/día.
4. Crisis epilépticas no controladas. La persistencia de las crisis durante el seguimiento del paciente, indudablemente obliga a prolongar el tratamiento de forma indefinida hasta que se consiga el control de éstas y a modificar la pauta de tratamiento. Se puede optar por aumentar la dosis hasta el máximo de tolerabilidad en monoterapia y, si esto no es suficiente, cambiar por otro FAE o asociar otro. En función de los trabajos de Van Breemen et al^{29,30}, el fármaco ideal para asociar al LEV podría ser el valproato.

Conclusiones

Es recomendable pautar profilaxis primaria antiepileptica poscirugía durante una semana en los pacientes con tumor cerebral supratentorial que no han presentado crisis epilépticas. Si las crisis aparecen durante la evolución de la enfermedad, es necesario pautar un tratamiento a largo plazo. Dadas las características de estos pacientes, se recomienda usar un FAE con presentación IV y un perfil bajo de interacciones. El LEV y, a continuación, el valproato parecen ser los más adecuados.

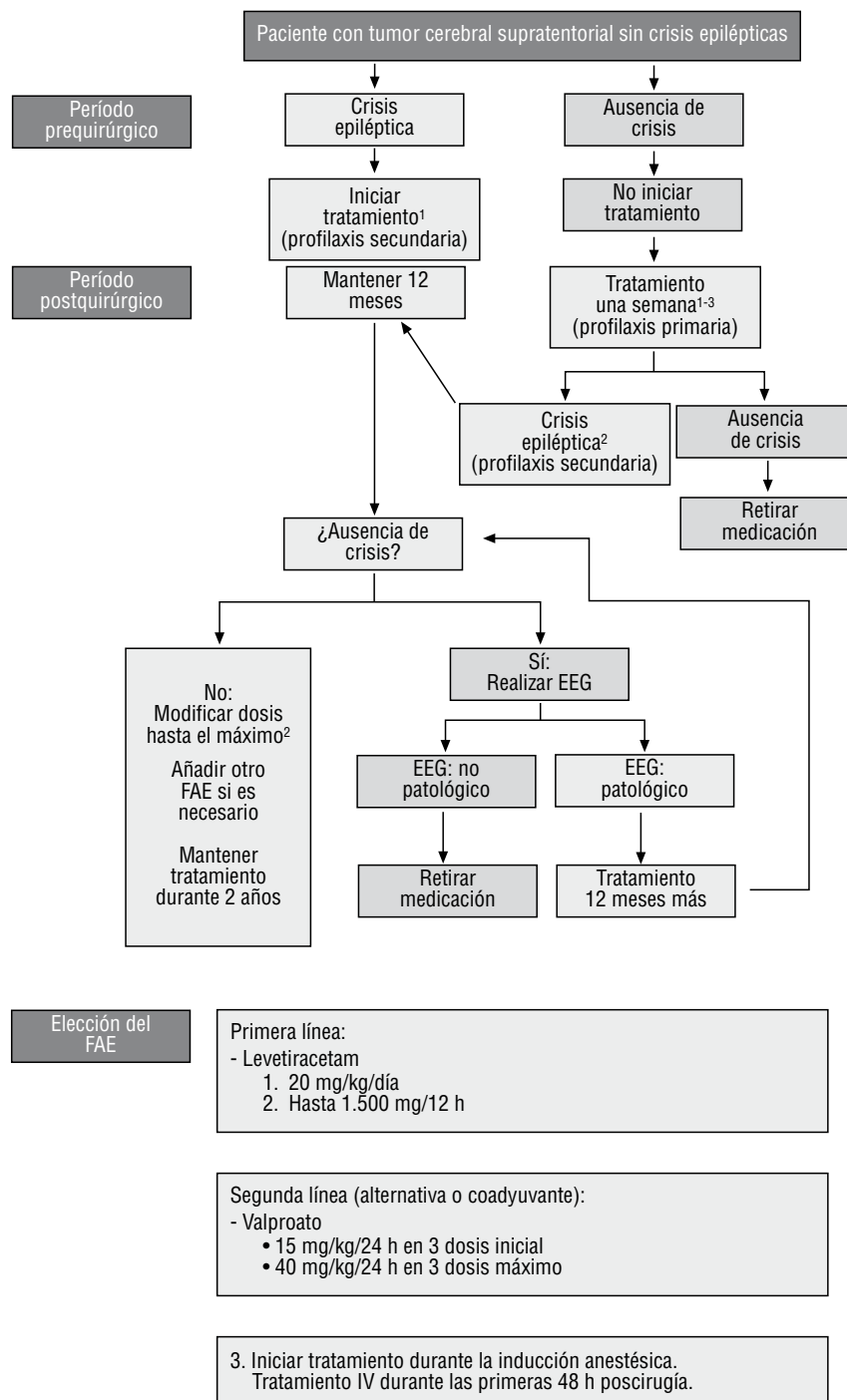


Figura 1 – Algoritmo recomendado de manejo de las crisis epilépticas precoces poscraneotomía en pacientes adultos con tumor cerebral supratentorial. EEG: electroencefalograma; FAE: fármaco antiepiléptico; IV: intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth TA, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Neurology. 2000;54: 1886-93.
2. Deutschman CD, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. Neurosurgery. 1985;17:510-7.

3. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. Acta Neurochir (Wien). 2000;142:1-15.
4. Rasmussen TB. Surgery of epilepsy associated with brain tumors. Adv Neurol. 1975;8:227-39.
5. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. J Neurooncol. 2009;93:395-400.
6. Foy PM, Copeland GP, Shaw MD. The natural history of post operative seizures. Acta Neurochir (Wien). 1981;57:15-22.

7. Foy PM, Copeland GP, Shaw. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochir (Wien)*. 1981;55:253-64.
8. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepilepticos para la prevención de crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Siomin V, Angelov V, Li L, Vogelbaum A. Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of anti-epilepsy drugs in patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 2005;74:211-5.
10. Beghi E, Beghi M, Cornaggia C. Primary prevention of epilepsy in patients with different epileptogenic conditions. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2004;4:945-52.
11. Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:175-80.
12. Hwang SL, Lieu AS, Kuo TH, et al. Preoperative and postoperative seizures in patients with astrocytic tumours: analysis of incidence and influencing factors. *J Clin Neurosci*. 2001;8:426-9.
13. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol*. 1989;31:361-4.
14. Mauro AM, Bompreszi C, Morresi S, et al. Prevention of early postoperative seizures in patients with primary brain tumors: preliminary experience with oxcarbazepine. *J Neurooncol*. 2007;81:279-85.
15. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*. 2001;42:515-24.
16. Temkin NR. Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. *Epilepsy Curr*. 2002;2:105-7.
17. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol*. 2004;3:618-21.
18. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure*. 1996;5:291-8.
19. Manaka S, Ishijima B, Mayanagi Y. Postoperative seizures: epidemiology, pathology, and prophylaxis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43:589-600.
20. Newton HB, Goldlust SA, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2006;78:99-102.
21. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MD. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:754-7.
22. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? *J Neurosurg*. 2011;114:705-9.
23. De Santis A, Villani R, Sinisi M, et al. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia*. 2002;43:175-82.
24. Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology*. 2008;7:665-9.
25. Della Puppa A, Denaro L, Rossetto M, et al. Postoperative seizure in high grade glioma patients treated with BCNU wafers. A mono-institutional experience. *J Neurooncol*. 2011;105:275-80.
26. Rafael F, Dubreuil CM, Burbaud F, Tran DS, Clement JP, Preux PM, et al. Knowledge of epilepsy in the general population based on two French cities: implications for stigma. *Epilepsy Behav*. 2010;17:82-6.
27. Spatt, J., Bauer, G., Baumgartner, C., et al.: Austrian Section of the International League Against Epilepsy. Predictors for negative attitudes toward subjects with epilepsy: a representative survey in the general public in Austria. *Epilepsia*. 2005;46:736-42.
28. Hernández-Palazón J. Nuevas tendencias en el tratamiento antimicrobial en pacientes con tumor cerebral. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2008;55:325-6.
29. Van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol*. 2009;256:1519-26.
30. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:421-30.
31. Levati A, Savoia G, Zoppi F, et al. Peri-operative prophylaxis with phenytoin: dosage and therapeutic plasma levels. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138:274-8.
32. Merrell RT, Anderson K, Meyer FB, Lachance DH. Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam. *J Neurosurg*. 2010;113:1176-81.
33. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16:695-714.
34. Haque N, Thrasher K, Werk EE, Knowles HC, Sholiton LJ. Studies of dexamethasone metabolism in man. Effect of diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34:44-50.
35. Pursche S, Schleyer S, Von Bonim S, et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2008;3:198-203.
36. Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther*. 2008;30:1385-407.
37. Gómez-Criado MS, Ayani I, León-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk. *Rev Neurol*. 2004;38:1056-60.
38. Fountain NB. Should levetiracetam replace phenytoin for seizure prophylaxis after neurosurgery? *Epilepsy Curr*. 2009;9:71-2.
39. Klimek M, Dammers R. Antiepileptic drug in the perioperative course of neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:564-7.
40. Lo BW, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can J Neurol Sci*. 2011;38:475-86.
41. Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht C. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure*. 2003;12:585-6.
42. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, Roessler K. Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol*. 2011;101:101-6.