

Crisis clónica generalizada asociada a vincristina en un caso pediátrico

Generalised clonic seizure associated with vincristine in a pediatric case

Sr. Director:

El sulfato de vincristina es la sal de un alcaloide obtenido de la flor de la vincapervinca (*Vinca Rosea Linn*). Su mecanismo de acción se sigue investigando y se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase¹.

Vincristina se ha utilizado de forma amplia en el tratamiento de enfermedades malignas del sistema nervioso central (SNC), tumores sólidos y leucemias de la infancia².

La neurotoxicidad en el ámbito periférico es el efecto adverso relacionado de forma más común con su administración y se manifiesta con sintomatología diversa (neuralgias, pérdida sensorial, parestesias, dificultad para caminar, marcha atáxica, arreflexia tendinosa profunda y atrofia muscular) que puede persistir durante el tratamiento. También se han notificado casos de toxicidad neurológica a nivel central¹.

En esta comunicación se expone la aparición de crisis clónica generalizada después de la administración de una dosis terapéutica de vincristina (Vincrisul®, Stada) en un paciente pediátrico.

Descripción del caso

Niña de 34 meses, diagnosticada de ependimoma anaplásico de fosa posterior con infiltración leptomeníngea, intervenida en mayo de 2006 con cirugía y tratada posteriormente con 33 sesiones de radioterapia craneal (dosis total 54 Gy). Recibió quimioterapia de inducción según el Protocolo internacional de tratamiento para ependimoma en pediatría, aprobado por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) en 2006. El esquema consistía en la administración de vincristina 1,5 mg/m² los días 1, 8, 22 y 29; carboplatino 375 mg/m² los días 1 y 22; ciclofosfamida 1.000 mg/m² intravenosa los días 1 y 2, y etopósido 50 mg/m² oral los días 22-42. Continuó

con quimioterapia de mantenimiento según el Protocolo para Tumores del SNC en menores de 3 años aprobado por la SIOP en 1999, después de haber recibido 3 ciclos cada 71 días con cisplatino 1,66 mg/kg los días 1 y 2; etopósido 3,33 mg/kg intravenoso los días 1 y 2, 50 y 51; vincristina 0,05 mg/kg los días 15, 22, 36, 43; ciclofosfamida 50 mg/kg intravenosa el día 15; metotrexato 250 mg/kg intravenoso el día 15, y carboplatino 13,33 mg/kg los días 50 y 51.

Además, se le aplicó tratamiento intratecal con citarabina liposomal (4 dosis quincenales de 35 mg y 3 dosis mensuales de 35 mg), filgrastim 5 g/kg/día hasta recuperación hematológica, cotrimoxazol 3,5 ml/12 h (3 veces por semana) equivalente a sulfametoxazol 280 mg junto con trimetoprim 56 mg/día (trimetoprim 5 mg/kg/día) y recibió suplemento nutricional con una dieta normocalórica normoproteica sin fibra a partir de proteínas (11%), hidratos de carbono (44%) y grasas (45%) (2-3 envases de 200 ml/día).

Presentaba quiste aracnoideo con afectación central y ataxia.

El 10 de diciembre de 2007 recibió un bolo intravenoso de sulfato de vincristina (0,05 mg/kg) en hospital de día infantil (correspondiente al día 43 del tercer ciclo de mantenimiento). El 12 de diciembre de 2007 presentó en su domicilio crisis clónica generalizada de aproximadamente 10 min de duración (con movimientos oculares giratorios y pérdida de grado de consciencia) después de un cuadro de decaimiento, desorientación y somnolencia de 36 h de evolución. Fue atendida en el hospital comarcal de su localidad y trasladada a nuestro hospital, donde se valoró en el Servicio de Urgencias y posteriormente ingresó en el hospital.

Exploración física

Peso: 10,860 kg; saturación de oxígeno: 99%; presión arterial: 101/55 mmHg; temperatura: 36,5 °C. Auscultación cardiopulmonar normal. Cicatriz por cierre de gastrostomía con buen aspecto, sin visceromegalias.

Examen neurológico

Conectada con el medio y bien orientada, con persistencia de facial derecho e inestabilidad en la marcha.

Exámenes complementarios

Hemograma: leucocitos $21,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (4,4-11,3), hemoglobina 9,3 g/dl (12,3-15,3), plaquetas $426 \times 10^3/\mu\text{l}$ (150-450).

Bioquímica: glucosa 128 mg/dl (76-110), urea 32 mg/dl (10-50), sodio 133 mEq/l (135-145).

Se realizó tomografía computarizada (TC) craneal urgente sin cambios significativos respecto a las imágenes previas. El encefalograma efectuado mostró focalidad lenta parieto-temporal y lentificación generalizada.

Evolución

La crisis convulsiva cedió con diazepam 10 mg por vía rectal. Posteriormente, se administró fenitoína (7 mg/kg/día) en perfusión continua, y al día siguiente se continuó por vía oral con buena tolerancia. No presentó nuevas crisis durante su ingreso, encontrándose afebril, con excelente estado general y comportamiento habitual.

Discusión

La ficha técnica de vincristina recoge la comunicación de convulsiones (frecuentemente acompañadas de hipertensión) en un número escaso de pacientes y se especifica que en niños se han comunicado varios casos de convulsiones seguidas de coma¹.

Según distintos autores, en general, las reacciones adversas por vincristina son reversibles y se relacionan con la dosis. Las complicaciones agudas en el SNC son extremadamente raras y, usualmente, se presentan como convulsiones generalizadas³ que pueden aparecer de forma inmediata, comenzando tras un intervalo de horas a días desde su administración.

En la búsqueda realizada en PubMed®, se han encontrado casos de reacciones adversas similares a este fármaco, aunque en pacientes pediátricos afectados de leucemia linfoblástica aguda y nefroblastoma⁴⁻⁶.

En nuestro caso, el resultado analítico de los valores de sodio, urea y glucosa en sangre presentó normalidad, así como los correspondientes a la gasometría venosa y al examen de líquido cefalorraquídeo. La TC craneal realizada no mostró alteraciones significativas respecto a imágenes previas. Tampoco se observó anemia grave, presencia de infecciones u otra anormalidad metabólica. No se incluía flucanazol o itraconazol en su tratamiento, por lo que se descartó una posible interacción con vincristina.

Se han comunicado convulsiones generalizadas asociadas a hiponatremia secundarias a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que aparecen de forma más frecuente en pacientes con historia previa de convulsiones^{7,8}. En esta niña, no se observaron anormalidades bioquímicas ni estructurales después de las pruebas realizadas, por lo que se descartó SIADH o progresión de la enfermedad, y la paciente tampoco había presentado historia previa de convulsiones, por lo que se sospechó asociación entre la administración de vincristina y la aparición de crisis clónica generalizada.

No se consideró una nueva administración de vincristina después de evaluar de forma cuidadosa su beneficio frente al riesgo de una nueva exposición, por lo que se continuó con el tratamiento antineoplásico de mantenimiento, con excepción de dicho fármaco. No se presentaron crisis convulsivas posteriores y en la actualidad se encuentra en remisión completa.

Se aplicó el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado para valorar la asociación entre la administración de vincristina y la aparición de crisis convulsiva generalizada, y el resultado fue *probable*. La reacción adversa señalada se consideró de carácter grave por haber necesitado ingreso hospitalario para su resolución.

Este caso se ha comunicado al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (que se ha registrado con el número 17.976).

M. de las Cruces Garzás-Martín de Almagro*,
Ana Isabel Gago Sánchez, Isabel Fernández García
y Carmen. Zarza Verdugo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía,
Córdoba, España

Recibido el 21 de noviembre de 2008;
aceptado el 30 de marzo de 2009

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cruces.garzas.sspa@juntadeandalucia.es
(M.C. Garzás-Martín de Almagro).

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Vincrisul® vial 1 mg [Citado el 2 de noviembre de 2008]. Disponible en: <http://www.agemed.es>
2. Ahmed A, Williams C, Nicholson J. Vincristine-induced bilateral cord paralysis in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:248.
3. Scheithauer W, Ludwig H, Maida E. Acute encephalopathy associated with continuous vincristine sulfate combination therapy: case report. *Invest New Drugs*. 1985;3:315-8.
4. Martin J, Mainwaring D. Coma and convulsions associated with vincristine therapy. *Br Med J*. 1973;4:782-3.
5. Hurwitz RL, Mahoney DH Jr, Armstrong DL, Browder TM. Reversible encephalopathy and seizures as a result of conventional vincristine administration. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16:216-9.
6. Mahapatra M, Kumar R. Seizures as an adverse drug reaction after therapeutic dose of vincristine. *Ann Hematol*. 2007;86:153-4.
7. Sthiapalan RK, El-Solh H. Enhanced Vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18:543-6.
8. Suskind RM, Brusilow SW. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone produced by vincristine toxicity (with bio-assay of ADH levels). *J Pediatr*. 1972;81:90-2.