

## TRAZODONA, ¿UNA NUEVA OPCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE KINSBOURNE?

Albiñana Pérez, M.S.\*, *Farmacéutico Residente II*; Campo Angora, M.\*, *Farmacéutico Residente II*; Simón De las Heras, R.\*\*, *Médico Adjunto*; Ferrari Piquero, J. M.\*, *Farmacéutico Adjunto*; Mateos Beato, F.\*\*, *Jefe de Sección*; Herreros de Tejada y López-Coterilla, A.\*, *Jefe de Servicio*.

\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre.

\*\*Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre.

### Palabras clave:

Síndrome de Kinsbourne. Trazodona. Tratamiento. Pediatría.

### Resumen:

El síndrome de Kinsbourne, es una encefalopatía infantil de etiología paraneoplásica, postinfecciosa o desconocida, que cursa clínicamente con ataxia, opsoclonos y mioclonos.

Es frecuente, aunque no sistemática, la mejoría con terapia esteroidea (ACTH o corticoides) y también la corticodependencia que obliga a un tratamiento crónico que puede originar importantes efectos secundarios.

La trazodona es un antidepresivo que difiere de los tradicionales tanto en su estructura como en su mecanismo de acción. Ha sido utilizada para el tratamiento de ciertos trastornos extrapiramidales en el paciente adulto y con menor frecuencia en el paciente pediátrico.

Se describen dos casos clínicos de niños con Síndrome de Kinsbourne a los que se administró trazodona oral como alternativa al tratamiento esteroideo con el que no se obtuvo resultado en un caso y provocó marcada corticodependencia en otro. Los resultados fueron dudosos en el primer caso y positivos en el segundo.

### TRAZODONE, A NEW OPTION IN THE TREATMENT OF KINSBOURNE SYNDROME?

### Key words:

Kinsbourne syndrome. Trazodone. Treatment. Pediatrics.

### Summary:

Kinsbourne syndrome is an infantile encephalopathy of paraneoplastic, postinfectious or unknown etiology. The disease courses with ataxia, opsoclonus and myoclonus.

Improvement is frequently although not always obtained with steroid therapy (ACTH or corticoids), but dependence on corticosteroids also appears frequently, requiring chronic treatment that can cause worrisome secondary effects.

Trazodone is an antidepressant that differs from traditional agents in structure and in its mechanism of action. It has been used to treat some extrapyramidal disorders in adult patients, and has been used less frequently in children.

We describe two children with Kinsbourne syndrome who were given oral trazodone as an alternative to steroid treatment. There was no improvement in one patient, and marked corticosteroid dependence developed in the other. The results were unclear in the former child, and positive in the latter.

*Farm Hosp* 1998; 23: 127-130

*Correspondencia:* M.<sup>a</sup> Sandra Albiñana Pérez. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Ctra. Andalucía km 5,4. 28041 Madrid.

Fecha de recepción: 4-12-98

*Farm Hosp* 1999;23:127-130

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kinsbourne es una encefalopatía infantil de etiología paraneoplásica, postinfecciosa o desconocida, caracterizado por la presencia de opsoclonos, mioclonos y ataxia. La evolución suele ser crónica con recaídas y secuelas mentales y motoras (1).

Los estudios neuropatológicos del síndrome de Kinsbourne no han clarificado su patogenia. La posible relación con una alteración del sistema inmunitario tiene su base en la eficacia de la respuesta al tratamiento con ACTH y corticoides.

Esta respuesta frente a corticoides es frecuente, aunque no sistemática, produciéndose en algunos pacientes una corticodependencia que obliga a un tratamiento crónico que puede originar importantes efectos secundarios. En los casos de ineficacia terapéutica o de marcada corticodependencia el arsenal terapéutico alternativo es escaso (2).

Presentamos dos casos clínicos de paciente con síndrome de Kinsbourne en los que se utilizó el antidepresivo trazodona por corticodependencia en un caso e ineficacia en otro.

## CASO CLÍNICO

### Caso 1

Paciente de siete años, nacida tras un embarazo en el que hubo hipertensión, sin otros antecedentes significativos. Desarrollo psicomotor normal, hasta que a los 21 meses (enero de 91) es ingresada en urgencias, por desarrollo de un cuadro agudo de inestabilidad en la marcha, temblores, cambio en la voz y vómitos. Durante los días en que estuvo hospitalizada empeoró claramente, apareciendo sacudidas de tipo mioclónico masivas generalizadas, incluso durante el sueño, opsoclonos y flutter palpebral.

Los exámenes complementarios analíticos y de imagen fueron normales, sin evidencia de neuroblastoma. Diagnosticada de síndrome de Kinsbourne, se inicia tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día).

Tras tres años de tratamiento con esteroides, la paciente mejoró parcialmente, persistiendo como secuela una ataxia cerebelosa, mioclonías y afectación psíquica leve. El proceso se volvió corticodependiente, de forma que los intentos de disminución de los esteroides fueron seguidos de un claro empeoramiento clínico.

En mayo del 94, ante la estabilización tanto de los síntomas como de la dosis de esteroides (15 mg/48 horas de prednisona), se cambia a un esteroide de nueva generación con menos efectos secundarios, deflazacort (3), a dosis de 12 mg/diarios, persistiendo la estabilidad de sus síntomas.

En octubre de 1995 se inició tratamiento con ciclos mensuales de gammaglobulinas, mejorando moderadamente durante los dos primeros, pero con ausencia de respuesta clara en los siguientes.

A lo largo de 1996, se intenta disminuir de nuevo la dosis de esteroides, produciéndose tras cada intento un empeoramiento, y teniendo que aumentar la dosis sucesivamente hasta 36 mg/diarios de deflazacort.

Basándose en un artículo hallado en una búsqueda bibliográfica (4) en donde se relataba el tratamiento con trazodona de un niño con síndrome de Kinsbourne dependiente de esteroides, los neurólogos decidieron pro-

bar esta alternativa tras consentimiento de los padres. Al no estar autorizado su uso en niños, se cursó a través del servicio de farmacia la petición como Uso Compasivo al Ministerio de Sanidad y Consumo, recibiendo la autorización el 20 de diciembre de 1996. Se inició tratamiento con dosis de 0,7 mg/kg/día de trazodona, siendo la dosis referenciada en la bibliografía entre 0,1-3 mg/kg/día, continuándose con deflazacort 33 mg/diarios. La niña toleró bien la trazodona, teniendo como único efecto secundario algo de somnolencia por la tarde. Presentó cierta mejoría con una mayor autonomía, permaneciendo sin embargo una ataxia que no la impide caminar. Se aumentó la dosis de trazodona progresivamente hasta 3 mg/kg/día, manteniéndose la dosis de esteroides.

Dada la estabilidad del paciente se intentó de nuevo disminuir la dosis de esteroides, consiguiéndose a mediados de este año mantenerse con una dosis de deflazacort de 7,5 mg/diarios y trazodona de 3 mg/kg/día. Actualmente la paciente tiene nueve años y no ha empeorado al eliminar totalmente los esteroides, manteniéndose la trazodona. Permanece estable, con ataxia moderada, mejorando discretamente la discinesia ocular y dismetría.

### Caso 2

Paciente varón que en la actualidad tiene cuatro años y medio. Sin antecedentes significativos. En diciembre de 1995 (a los dos años y medio) tras cuadro febril con catarro respiratorio comienza a presentar inestabilidad en la marcha, temblor en miembros superiores e inferiores con sacudidas bruscas, movimientos caóticos oculares e irritabilidad extrema. Se inicia tratamiento con ACTH durante diez días sin mejoría. En mayo de 1996, es visto por primera vez en la consulta de neurología pediátrica diagnosticándosele un síndrome de Kinsbourne, por presentar ataxia, temblor, mioclonías y discinesia ocular invalidante.

Se le realiza una serie de exámenes bioquímicos y de imagen, presentando todos unos resultados normales, sin evidencia de neuroblastoma.

Se inicia tratamiento en el mes de junio del 96 con gammaglobulinas intravenosas 2 g/kg, apreciándose una ligera mejoría las dos primeras dosis, que no se continuó en los siguientes ciclos. En el mes de octubre, en el que se completaban cinco ciclos de inmunoglobulinas, se inicia tratamiento con esteroides: Prednisona 20 mg/día durante diez días, después 15 mg/día, bajándose al mes a 10 mg/día. La evolución de la enfermedad continuó con una discreta mejoría, con empeoramientos por síndromes catarrales. Se siguió hasta completar once ciclos de inmunoglobulinas intravenosas, disminuyendo los esteroides progresivamente.

En el mes de septiembre de 1997, dada la estabilización de la enfermedad con ataxia, dismetría y cierto retraso mental, tras una total eliminación de los esteroides que no conllevó un empeoramiento del paciente, se decidió iniciar un tratamiento con trazodona (dado el resultado moderadamente positivo experimentado con la anterior niña). Se cursó la petición para su uso como

Compasivo al Ministerio de Sanidad y Consumo desde el servicio de farmacia, recibíendose la autorización el 21 de octubre de 1997.

A finales del mes de octubre comenzó a administrarse el fármaco a una dosis de 0,5 mg/kg/día, encargándose el servicio de farmacia de elaborar cápsulas de 4 mg a partir del producto comercial (Deprax®). Actualmente el niño lleva un año en tratamiento con trazodona, siendo su dosis actual de 1,3 mg/kg/día. Su estado actual es de una cierta mejoría con discreta ataxia y dismetría, presentando retraso madurativo, sobre todo del lenguaje.

## COMENTARIO

La encefalopatía mioclónica del recién nacido o síndrome de Kinsbourne, fue descrita por primera vez por este autor en 1962 (1). Es un trastorno del lactante y del niño pequeño con una incidencia máxima hacia los catorce meses. Puede dividirse según su etiología en tres grupos: paraneoplásico en asociación a neuroblastoma, como ocurre en más de la mitad de los casos, posterior a infección viral subaguda y sin causa conocida (2).

El cuadro clínico suele instaurarse de forma rápida en una o dos semanas, pero su evolución puede ser más lenta. La clínica dominante es un temblor grosero que aumenta con la acción y que se asocia a ataxia, mioclonías, discinesias oculares con movimientos oculares rápidos, irregulares y caóticos (opsoclono) asociados con frecuencia a movimientos palpebrales rápidos (aleteo o *flutter* palpebral), así como irritabilidad extrema (5).

Las pruebas clínicas (electroencefalograma, escáner, examen de líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética) de estos pacientes suelen encontrarse dentro de la normalidad. Es necesario, sin embargo, investigar intensivamente la presencia de un neuroblastoma asociado mediante exámenes radiológicos, nucleares y bioquímicos, sin olvidar que la normalidad de los niveles de catecolaminas no descarta la presencia del mismo (6).

Desde la publicación de Kinsbourne se conoce el efecto beneficioso de la ACTH y de los corticoides, constituyendo esto un rasgo típico del síndrome. No se conoce su mecanismo de acción, aunque sugiere la existencia de una base inflamatoria o inmunológica de este cuadro (1, 2, 7). Algunos pacientes responden rápida y definitivamente a la administración de esteroides, pero en la mayor parte de los casos la evolución es crónica, con recaídas ligadas a procesos víricos interrecurrentes. En los casos paraneoplásicos el tratamiento del neuroblastoma puede no tener influencia sobre la evolución del síndrome. Es muy común en los casos crónicos el que haya secuelas neurológicas como retraso mental y del lenguaje, dificultad en el aprendizaje, ataxia y torpeza motriz (6).

Ciclo de inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas también se han utilizado en el tratamiento del síndrome opsoclono-mioclono, debido a la posibilidad de una base autoinmune de la enfermedad (8-10).

La trazodona es una molécula con potente acción antidepresiva, que difiere de los habituales fármacos antidepresivos tanto por su estructura química (triazolopiridina) como por su mecanismo de acción (11, 12). Sus indicaciones autorizadas en España son: psiquiátricas (depresiones orgánicas, endógenas, psicógenas, sintomáticas o involutivas y trastornos psicósomáticos), neurológicas (temblores y discinesias), geriátricas (trastornos emotivo-afectivos y de la conducta) y quirúrgicas (medicación preanestésica, preendoscópica y postoperatoria) (13).

Usada mayoritariamente como antidepresivo, la trazodona ha mostrado su utilidad en el tratamiento de trastornos extrapiramidales en el adulto: discinesias tardías por L-DOPA, discinesias orofaciales, temblor alcohólico y parkinsoniano (14, 15). En niños se ha usado exitosamente en varias patologías con trastornos extrapiramidales como: síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedad de Halloworden-Spatz y alteraciones de los movimientos oculares, presentando el fármaco una buena tolerancia tanto en las dosis administradas en adultos (100-600 mg/día) como en las dadas a niños (0,1-3 mg/kg/día) (4).

El manejo de los pacientes con síndrome de Kinsbourne que no responden a los esteroides es limitado por la escasez de alternativas terapéuticas existentes. Similar problema plantean aquellos pacientes en los que el síndrome se hace marcadamente corticodependiente, debido a los importantes efectos adversos de los esteroides en los niños (16).

En el caso 1 que presentaba una acusada corticodependencia con empeoramiento claro al disminuir las dosis de esteroides, la utilización de trazodona ha permitido suprimir completamente los corticoides sin que se produzca un empeoramiento de la clínica, de manera similar a los resultados de la literatura (4), aunque no con una mejoría clínica tan evidente. En el caso 2, sin embargo, no es claro si la mejoría fue debida al uso de la trazodona o a la evolución espontánea del síndrome.

Se puede concluir que la trazodona puede ser útil como alternativa terapéutica en los pacientes con síndrome de Kinsbourne sin respuesta a esteroides y especialmente en aquellos que hayan desarrollado una acusada corticodependencia con efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *J Neurosurg Psychiatry* 1962;25:271-6.
2. Lott I, Kinsbourne M. Myoclonic encephalopathy of infants. *Adv Neurol* 1986;43:127-36.
3. Markham A, Bryson H. Deflazacort: a reviews of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995;50:317-33.
4. Papini M, Pasquinelli A, Filippini A: Steroid-dependent form of Kinsbourne syndrome: successful treatment with trazodone. *Ital J Neurol Sci* 1992;13:369-72.

5. Fernández-Alvarez E. Trastornos del movimiento. En: Fejerman y Fernández-Alvarez. Neurología Pediátrica. 2.ª Ed. Madrid: Médica Panamericana; 1997.
6. Fejerman N. Myoclonies et épilepsies chez l'enfant. Rev Neurol 191;147:782-97.
7. Fernández-Alvarez E, Camino A, Pineda M, Bidegán I. Enfermedad de Kinsbourne: estudio de cuatro casos. An Esp Pediatr 1978;11:461-70.
8. Petruzzi MJ, Alarcon PA. Neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus treated with intravenously administered immune globulin. G J Pediatr 1995;127:328-9.
9. Eirís J, Rfo M, Castro-Gago M. Immune globulin G for treatment of opsoclonus-polymyoclonus syndrome [carta]. J Pediatr 1996;129:175.
10. Veneselli E, Conte M, Biancheri R, Acquaviva A and De Bernardi B. Effect of high-dose immunoglobulin therapy on opsoclonus-myoclonus syndrome occurring in neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 1998;30:15-7.
11. Edmon H, Simpson G. New antidepressants: a review. Hosp Formul 1985;20:580-8.
12. Brodgen R, Heel R, Speight T and Avery G. Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. Drugs 1981;21:401-29.
13. Ficha técnica de Deprax®.
14. McLeod NA, White LE. Trazodone in essential tremor. JAMA 1986;256:2675-6.
15. Koller W. Trazodone in essential tremor. Clin Neuropharmacol 1989;12:134-7.
16. Haynes R. Hormona adenocorticotrofina, esteroides corticosuprarrenales y sus análogos sintéticos, inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas corticosuprarrenales en Goodman and Gillman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 8.ª ed. (traducción en español) Madrid: Médica Panamericana; 1991.