

Ante la sospecha de TIH, se debe suspender la heparina y valorar el tratamiento con un anticoagulante alternativo. Los anticoagulantes orales se desaconsejan en la fase aguda, ya que su uso se ha asociado a necrosis cutánea y gangrena de extremidades⁴.

Para el tratamiento de la TIH, se utilizan 2 clases de anticoagulantes: los IDT (lepirudina, bivalirudina) y los heparinoides (fondaparinux). La elección debe basarse en su disponibilidad, experiencia en uso, métodos de seguimiento disponibles y situación clínica del paciente, considerando su función renal y hepática².

A nuestro paciente se le administró fondaparinux, a pesar de que la lepirudina es el único fármaco con la indicación aprobada en España para el tratamiento de TIH y con el que se tiene una experiencia mayor. Se prefirió por su administración subcutánea, su larga vida media (24 h) y porque no modifica el INR, por lo que hace que el paso a anticoagulantes orales sea más seguro y sencillo^{3,5}. El paciente presentó hemorragia y se redujo la dosis de fondaparinux, pero no se ajustó en función del Cl_{cr} . Al persistir la hemorragia se decidió cambiar el tratamiento anticoagulante.

La alternativa fue bivalirudina, ya que tiene una vida media más corta (25 min) que la lepirudina (45 min), lo que supone una ventaja en pacientes con hemorragia o que requieren procedimientos invasivos^{1,6}.

Asimismo, a diferencia de la lepirudina, que se excreta casi totalmente por vía renal, bivalirudina tiene excreción renal parcial que permite su utilización en pacientes con IR, con una reducción moderada de la dosis y un incremento del seguimiento de la anticoagulación^{1,3}.

A diferencia de los otros IDT, tiene un efecto mínimo en la prolongación del INR, lo cual facilita la transición al tratamiento con anticoagulantes orales³.

La dosis empleada se basó en el estudio de Francis et al⁷, en el que se usó bivalirudina en 52 pacientes con sospecha de TIH; se administró una dosis inicial de 0,15-0,20 mg/kg/h y ajustada para conseguir un TTPa entre 1,5 y 2,5. El ajuste en función del Cl_{cr} no fue necesario, ya que la dosis usada se encuentra por debajo de los límites que se establecen para la IR en la indicación aprobada.

En resumen, el uso de bivalirudina en TIH no se ha evaluado en estudios aleatorizados, pero creemos que los especialistas deberían considerarla como alternativa en pacientes con hemorragia o IR.

Montserrat Gasol-Boncompte*, Berta Gracia-García,
Lourdes Pastó-Cardona y Ramon Jódar-Masanes

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Bellvitge,
IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 16 de septiembre de 2008;
aceptado el 15 de junio de 2009

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgasolb@bellvitgehospital.cat
(M. Gasol-Boncompte)

Bibliografía

1. Warkentin TE, Grinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost*. 2008;99:830-9.
2. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang I. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1071-82.
3. Warkentin TE, Grinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *ACCP Guidelines*. 8th ed. Chest. 2008;133:340S-380S.
4. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006;355:809-17.
5. Warkentin TE. Fondaparinux versus direct thrombin inhibitor therapy for the management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-Bridging the River Coumarin. *Thromb Haemost*. 2008;99:2-3.
6. Breinholt JP, Moffett BS, Texter KM, Ing FF. Successful use of bivalirudin for superior vena cava recanalization and stent placement in a child with heparin-induced thrombocytopenia. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:804-7.
7. Francis JL, Drexler A, Gwyn G, Moroosse R. Successful use of bivalirudin in the treatment of patients suspected, or at risk of, heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2004;104(Suppl):105b.

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 anomalía 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 anomalías 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.aged.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. Síndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone produced by vincristine toxicity (with bio-assay of ADH levels). *J Pediatr*. 1972;81:90-2.

Sorafenib: eficacia frente a seguridad. Prevención del síndrome mano-pie

Sorafenib: effectiveness versus safety. Prevention of hand-foot syndrome

Sr. Director:

El carcinoma hepatocelular (CHC) es, en la actualidad, una enfermedad con una prevalencia alta (es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo)¹, y por el momento tiene un mal pronóstico. La resección quirúrgica o el trasplante son 2 alternativas potencialmente curativas². Cuando éstas no son posibles, hay otras opciones, como la alcoholización percutánea, la ablación por radiofrecuencia o la quimioembolización transarterial, las cuales han mostrado ser útiles en la reducción del tumor. Actualmente, no hay un tratamiento sistémico efectivo con un claro aumento de la supervivencia³.

El sorafenib, un inhibidor multikinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas, parece tener un papel prometedor en el tratamiento del CHC avanzado, por haber demostrado una mejora en la supervivencia global de los pacientes con esta enfermedad^{4,5}. A pesar de su efectividad terapéutica, su patrón de efectos adversos puede conducir a la disminución o la suspensión del fármaco⁶.

Se presenta un caso de un paciente que desarrolla toxicidad dermatológica grave debida al tratamiento con sorafenib, que deriva finalmente en la retirada del tratamiento.

Descripción del caso

Varón de 74 años, sin reacciones alérgicas medicamentosas conocidas, no bebedor desde hace años, fumador de 8 cigarrillos/día, con virus de la hepatitis C positivo, diagnosticado de hepatocarcinoma avanzado con trombosis portal parcial y

vena mesentérica inferior, cirrosis estadio A de Child-Plough. El paciente no tiene opciones de cirugía, quimioembolización por la trombosis portal o alcoholización, a causa del elevado tamaño del tumor y no tiene indicación de trasplante. Dadas las opciones del paciente, se decide realizar tratamiento con sorafenib a dosis estándar de 400 mg/12 h por vía oral. Ocho días después de iniciar el tratamiento con sorafenib, acude a urgencias por presentar dolor en la zona dorso-lumbar de 5 días de evolución, que se irradia por toda la columna, tanto en reposo, como en movimiento, y que el paciente asocia con la toma del fármaco. En la radiografía de columna se observa una osteoporosis importante sin otros signos anormales. En esta situación, se decide reducir la dosis de sorafenib a 400 mg/24 h y se inicia tratamiento con paracetamol para controlar el dolor. Seis días después, acude a consulta con mucho eritema, dolor y zonas de necrosis superficial en manos y en planta del pie derecho que impide la deambulación, y pápulas eritematosas y pruriginosas por todo el cuerpo, por lo que se le diagnostica de síndrome de mano-pie grave (grado 3). En ese momento, se suspende sorafenib y se inician cuidados de manos y pies. Tres días después, en la exploración física se observa mejora en las lesiones de manos y pies, pero presenta edema parpebral y empeoramiento del exantema cutáneo. El paciente refiere tener picos febriles de 38-39 °C. Aunque se sospecha una reacción adversa al medicamento, se solicita una analítica que permite descartar glomerulonefritis o síndrome nefrótico. La función hepática está conservada. Se pauta dexclorfeniramina y paracetamol para controlar los síntomas. Seis días después de la suspensión de sorafenib, se inicia tratamiento con levofloxacino oral por persistencia de picos febriles de 37-38 °C y se aconseja al paciente una buena hidratación de manos y pies. Ocho días después de la retirada del fármaco, el paciente presenta resolución completa de las lesiones de manos y pies y remisión casi completa del edema facial.

Discusión

Se han descrito varias reacciones adversas al sorafenib, entre ellas las que presenta el paciente, como dolor (10%) y dermatológicas⁶⁻⁸ (21-40%): dermatitis seborreica, prurito, eritema, estomatitis, hemorragia sublingual, alopecia, decoloración de la piel y síndrome mano-pie. Aunque estas reacciones no parecen afectar de forma directa la supervivencia, sí afectan a la calidad de vida del paciente y, a veces, conllevan una disminución de dosis, o incluso la suspensión del tratamiento, con lo que así queda afectada su eficacia. En el caso que describimos, el paciente presenta un síndrome mano-pie grave que obliga a disminuir la dosis y, en último término, a suspender el tratamiento. El síndrome mano-pie (eritrodiesia palmoplantar) es un efecto secundario asociado al tratamiento de varios fármacos citotóxicos; según su gravedad, se puede dividir en 3 estados, pasando desde el grado 1 (cambios mínimos de la piel) al 3 (el más grave) en el que la dermatitis ulcerativa, el dolor y los cambios dermatológicos pueden afectar las actividades diarias del paciente. En la actualidad, no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual se produce este síndrome, si bien algunos estudios apuntan a una respuesta inmunomoduladora del fármaco o a un efecto tóxico directo en los queratinocitos basales.