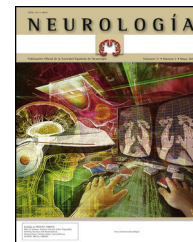




SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

Toxicidad cerebelosa por citarabina: serie de 4 casos[☆]



Cerebellar toxicity due to cytarabine: A series of 4 cases

Sr. Editor:

La citarabina es un agente antineoplásico antimetabolito indicado principalmente en el tratamiento de primera línea de leucemias mieloides agudas, y en el tratamiento de segunda o tercera línea de linfomas. A dosis altas (superiores a 48 g/m²), puede dar lugar a un síndrome pancerebeloso caracterizado por ataxia, disartria y alteraciones oculomotoras¹; sin embargo, a dosis totales inferiores a 15 g/m², la neurotoxicidad por citarabina es tan infrecuente que solo hay algún caso aislado descrito en la literatura^{2,3}. A continuación presentamos la primera serie de casos de toxicidad cerebelosa en pacientes tratados con dosis bajas de citarabina.

Entre 2008 y 2013 cuatro pacientes desarrollaron en nuestro hospital un síndrome cerebeloso por citarabina. Las **tablas 1 y 2** resumen las características basales de los pacientes y las manifestaciones clínicas del cuadro, respectivamente. En los 4 casos, la enfermedad subyacente era el linfoma, por lo que la citarabina formaba parte de un esquema quimioterápico de rescate por recaída tras el tratamiento de primera línea. Todos los pacientes habían recibido ya al menos un ciclo del esquema de rescate, es decir, todos habían estado en contacto previamente con la citarabina, pero nunca antes habían presentado efectos neurotóxicos. La dosis de citarabina se ajustó según la edad, de tal forma que los 2 pacientes mayores de 60 años (1 y 4) recibieron dosis reducidas al 50%, mientras las 2 pacientes más jóvenes (2 y 3) recibieron las dosis estándar. En ningún caso, había antecedentes personales de enfermedad renal pero tres de ellos tenían hepatopatía previa.

El cuadro cerebeloso ocurrió a los 3-5 días de la administración de la primera dosis de citarabina, y siempre en el contexto de un fracaso renal agudo. Este deterioro de la

función renal se había producido en las 48-72 h previas, y se atribuyó al efecto tóxico de otros quimioterápicos o a la lisis tumoral. La sintomatología fue de inicio brusco en los cuatro casos y consistió en un síndrome pancerebeloso caracterizado por ataxia de la marcha, dismetría bilateral y disartria, asociándose nistagmo multidireccional y disminución del nivel de conciencia en el caso más grave (paciente 3). La gravedad de los síntomas estuvo en relación directa con el grado de afectación de la función renal, expresada por el valor de creatinina sérica. Solo la paciente 3 presentó, además, disfunción hepática por toxicidad farmacológica.

En todos los casos se llevó a cabo un estudio etiológico extenso, incluyendo análisis de LCR y RMN cerebral, que descartó otras posibles causas de disfunción cerebelosa, como ictus vertebrobasilar, infección del SNC, infiltración tumoral o lesión ocupante de espacio. Los pacientes 1 y 4, que habían recibido dosis más bajas de citarabina debido a su avanzada edad, pero que a su vez fueron los que menor insuficiencia renal presentaron, evolucionaron favorablemente, con resolución de los síntomas en los 3-4 días siguientes. La paciente 2, con afectación inicialmente grave, persistió con ataxia de la marcha y leve dismetría bilateral como secuelas. La paciente 3 que, además de padecer el cuadro neurológico más grave, presentó fallo hepático, falleció durante el ingreso.

La toxicidad cerebelosa por citarabina es un efecto secundario dosis-dependiente, por lo que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de este síndrome es la utilización de altas dosis del fármaco. Dado que la principal vía de eliminación de la citarabina es la excreción urinaria de su metabolito inactivo, la edad y la insuficiencia renal pueden disminuir su eliminación contribuyendo a la acumulación y a la neurotoxicidad⁴, incluso a dosis convencionales, como demuestra nuestra serie de casos. La disfunción hepática también se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo del síndrome cerebeloso por citarabina¹; de nuestros 4 pacientes, 3 tenían antecedente de hepatopatía. Además, se han identificado algunos genotipos que aumentan la susceptibilidad a desarrollar este síndrome, y que podrían explicar la enorme variabilidad interindividual en la respuesta tóxica al fármaco⁵. Aunque, en general, el cuadro es leve y transitorio, en algunas ocasiones la sintomatología puede llegar a ser muy grave e irreversible⁶, como ocurrió en 2 de nuestros pacientes. La prevención y el diagnóstico precoz son fundamentales para evitar secuelas a largo plazo e incluso la muerte del paciente. En este aspecto,

[☆] Este trabajo ha sido aprobado para su presentación como Comunicación Oral en la LXVI Reunión Anual de la SEN.

Tabla 1 Características basales de los pacientes

Paciente	Edad (años)	AP hepatopatía	Neoplasia	Esquema de tratamiento	Ciclo	Dosis ciclo	Dosis total acumulada
1	77	Hepatitis crónica VHC	LBDCG	DHAP-R	3.º	2 g/m ²	6 g/m ²
2	57	Infección pasada VHB	EH	DHAP	2.º	4 g/m ²	8 g/m ²
3	49	No	LNH folicular	HyperCVAD	2.º	12 g/m ²	24 g/m ²
4	71	Heterocigoto H63D, esteatosis enólica, infección pasada VHB	LNH manto	HyperCVAD	2.º	4 g/m ²	8 g/m ²

DHAP-R: esquema de tratamiento quimioterápico compuesto por cisplatino, citarabina (2 g/m²/12 h durante el día 2 del ciclo), dexametasona y rituximab; EH: enfermedad de Hodgkin; HyperCVAD: esquema de tratamiento quimioterápico que consta de 2 ciclos: 1.º compuesto por ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y dexametasona; y 2.º compuesto por metotrexato y citarabina (3 g/m²/12 h durante los días 2 y 3 del ciclo); LBDCG: linfoma B difuso de célula grande; LNH: linfoma no Hodgkin; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas

Paciente	Creatinina (mg/dl)	Síntomatología				Gravedad	Recuperación
		Ataxia	Dismetría	Disartria	Otros		
1	2,68	++	+	++	—	Moderada	Total
2	3,56	++	++	++	—	Grave	Parcial
3	3,61	+++	+++	+++	Confusión, somnolencia, nistagmo, disfagia, vómitos	Muy grave	Muerte
4	1,84	+	++	+	—	Leve-moderada	Total

Síntomatología: — ausente, +: leve, ++: moderada, +++: grave/incapacitante.

recomendamos, no solo ajustar la dosis según la edad del paciente, sino también vigilar estrechamente la función renal, prevenir la depleción de volumen con una adecuada hidratación oral y tratar la nefropatía con fluidoterapia.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Baker WJ, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol*. 1991;9:679–93.
- Yeshurun M, Dupuch KM. Acute cerebellar syndrome following intermediate-dose cytarabine. *Br J Haematol*. 2001;113:846.
- Cersosimo RJ, Carter RT, Mathews SJ, Coderre M, Karp DD. Acute cerebellar syndrome, conjunctivitis, and hearing loss associated with low-dose cytarabine administration. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21:798–803.
- Hasle H. Cerebellar toxicity during cytarabine therapy associated with renal insufficiency. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;27:76–8.
- Braunagel D, Schaich M, Kramer M, Dransfeld CL, Ehninger G, Mahlknecht U. The T.T genotype within the NME1 promoter single nucleotide polymorphism -835 C/T is associated with an increased risk of cytarabine induced neurotoxicity in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:952–7.
- Zawacki T, Friedman JH, Grace J, Shetty N. Cerebellar toxicity of cytosine arabinoside: Clinical and neuropsychological signs. *Neurology*. 2000;55:1234.

S. Sainz de la Maza Cantero^{a,*}, A. Jiménez Martín^b, A. de Felipe Mimbres^a e Í. Corral Corral^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susana.sainzdelamaza@gmail.com

(S. Sainz de la Maza Cantero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.12.017>