



NEUROPATÍA POR VINCRIPTINA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

ALBA ANTÓN GONZÁLEZ
TUTORIZADO POR: DRA. MARÍA DEL CAÑIZO
R4 PEDIATRÍA
H.G.U. ALICANTE

ÍNDICE

- CASO CLÍNICO
- INTRODUCCIÓN A LA VINCRISTINA
- NEUROTOXICIDAD POR VINCRISTINA
- CONTINUANDO CON EL CASO CLÍNICO
- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFÍA

MUJER 13 AÑOS, DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA T

Acude a control periódico previo al inicio de la consolidación

TRATAMIENTO

(PROTOCOLO ALL-
TOGETHER)

Dexametasona
Vincristina
Doxorrubicina
Asparraginasa

CLÍNICA

TENESMO VESICAL

DOLOR ABDOMINAL
(tipo ardor)

DEBILIDAD DE MMII

DEAMBULACIÓN AFECTADA

EXPLORACIÓN FÍSICA

Debilidad en ambos miembros
inferiores con deambulación
afectada

Ausencia de ROTs

Hiperalgesia en calcetín (más
izquierda)

En tratamiento con gabapentina con mala
tolerancia, refiere mareos y nauseas

CASO CLÍNICO

Principales efectos secundarios de la medicación administrada hasta el momento:

- Doxorrubicina: disfunción cardíaca y toxicidad hepática
- **Vincristina**: neurotoxicidad y hepatotoxicidad
- Dexametasona: hiperglucemia, HTA
- Asparraginasas: pancreatitis, hiperglucemia y aumento del riesgo trombótico

INTRODUCCIÓN: VINCRISTINA

Alcaloide de la vinca (derivado de la planta *vincapervinca de Madagascar*)

- Históricamente usado para el tratamiento de la DM por su efecto hipoglucemiante
- En 1950 se descubrió su efecto mielodepresor, y se objetivó un aumento de esperanza de vida en ratas con LLA
- Actualmente pilar fundamental en el tratamiento de múltiples neoplasias: LLA, linfoma, sarcoma...



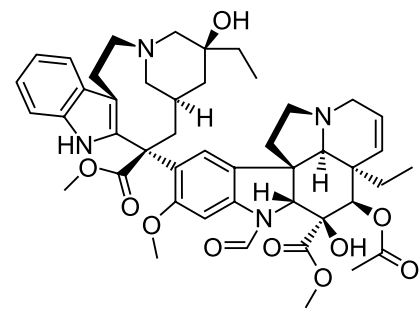
VINCRISTINA

PRODUCE UNA DETECCIÓN EN LA DIVISIÓN MITÓTICA DE LAS CÉLULAS

Heterodímeros de la tubulina:

Su unión forma las estructuras de los microtúbulos, encargados a su vez de formar el huso mitótico

VINCRISTINA



Subunidad
b-tubulina



**DESPOLIMERIZACIÓN
MASIVA**

PRODUCE UNA DETECCIÓN EN LA DIVISIÓN MITÓTICA DE LAS CÉLULAS

Su unión forma las estructuras de los microtúbulos,
encargados a su vez de formar el huso mitótico

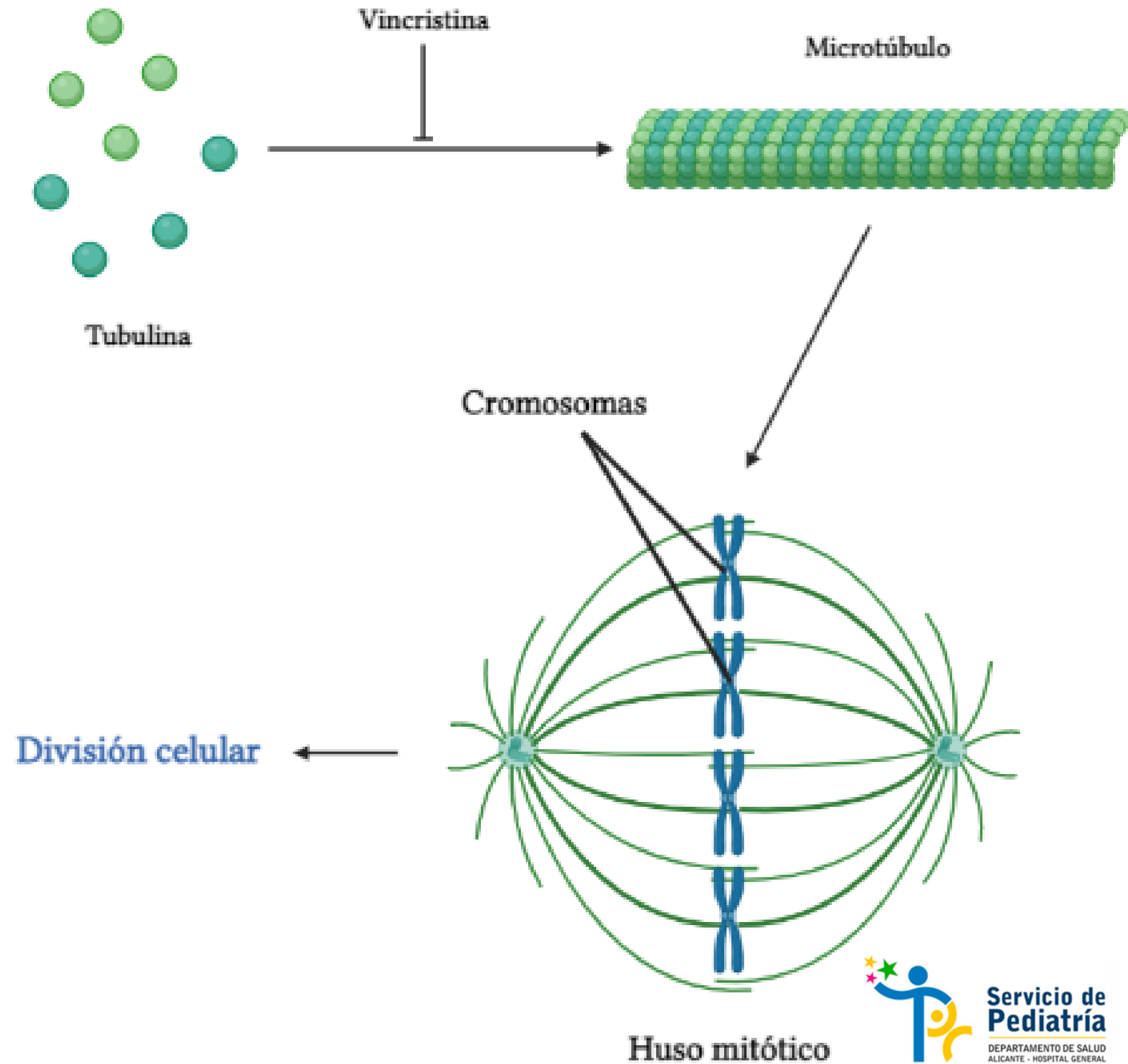
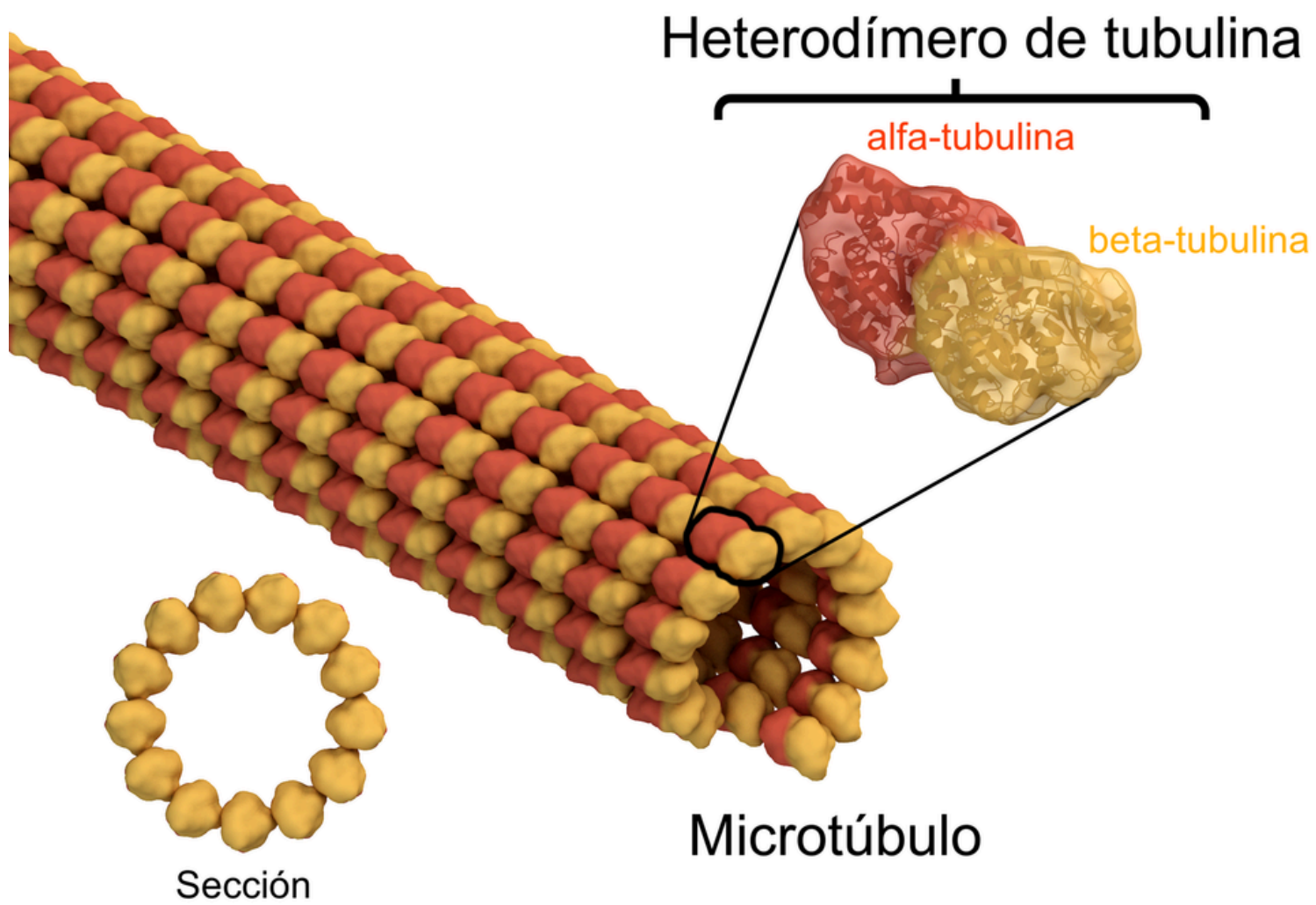
Subunidad b-tubulina



DESPOLIMERIZACIÓN MASIVA

DETIENE LA MITOSIS CELULAR AL IMPEDIR LA FORMACIÓN DEL HUSO MITÓTICO

VINCRISTINA



VINCRISTINA

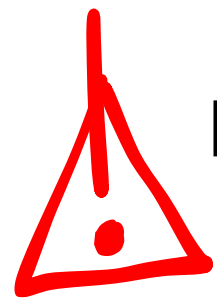
- Tiene baja biodisponibilidad por vía oral, se administra por vía intravenosa en forma de sulfato de vincristina, agente vesicante
- Metabolización principalmente hepática → **CYP3A4 y CYP3A5**



MUY susceptible a realizar **interacciones con otros fármacos** por interacción con esas mismas metabólicas

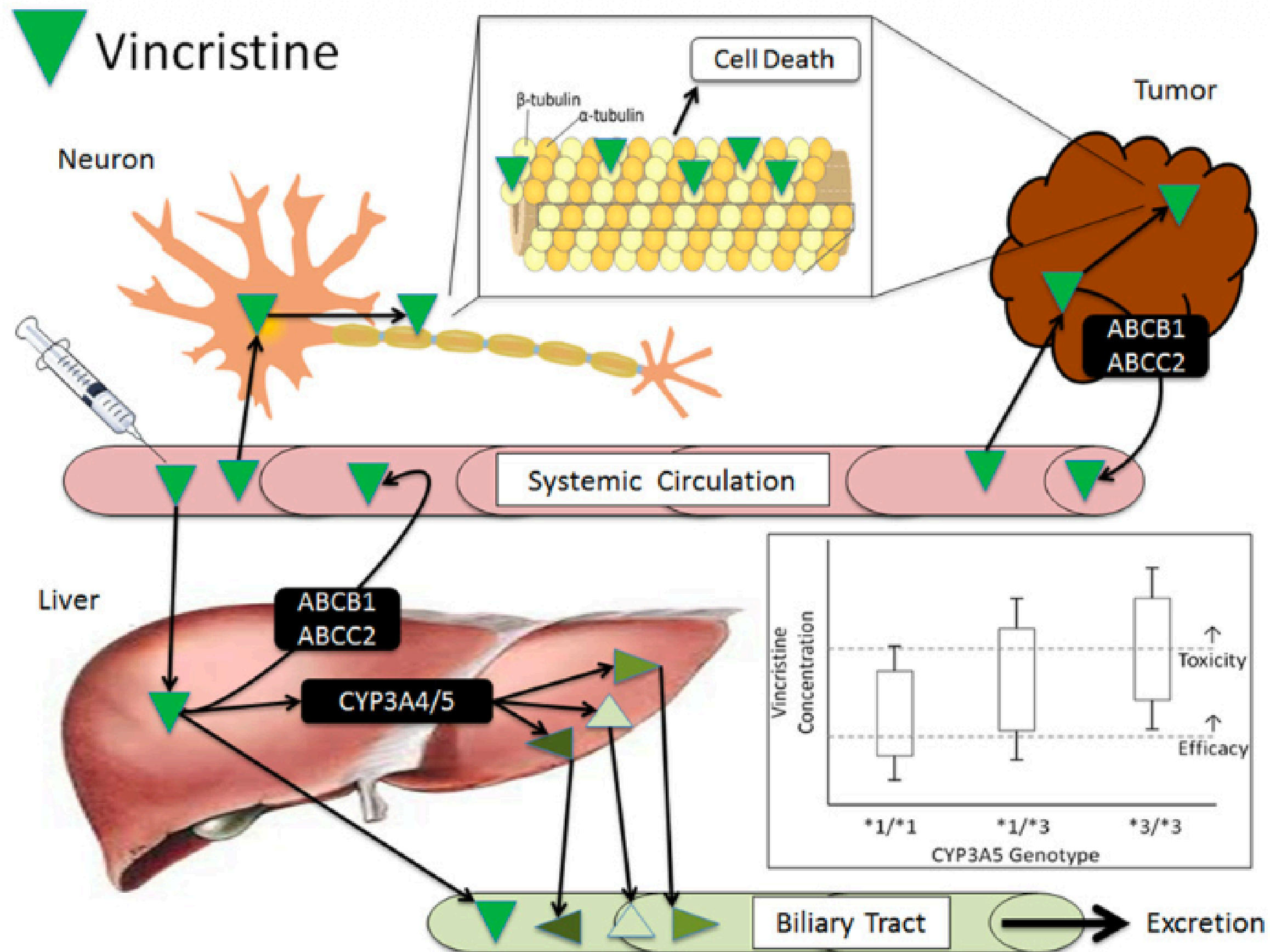
VINCRISTINA

- Baja penetración a través de la barrera hematoencefálica y en el SNC



Produce leptomeningitis y ventriculitis grave si se administra por vía intratecal

- Monitorización estrecha de la **bilirrubina directa**, si cifras elevadas $>3\text{mg/dL}$ será necesario ajuste de dosis
- **Eliminación biliar-fecal** (80% se elimina mayoritariamente por las heces), solo el 10-20% se elimina por vía renal y tiene una semivida de 85 horas



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS GRAVES

● ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS

Estos inhiben la enzima CYP3A4 y la glucoproteína-P por lo que disminuye la eliminación y el aclaramiento de la vincristina, aumentando la toxicidad

Mayor riesgo de neurotoxicidad, convulsiones e íleo paralítico

FLUCONAZOL: triazol, inhibidor leve de CYP3A4, pero aun así se debe interrumpir las 24h previas a la administración y hasta su finalización

● APREPITANT

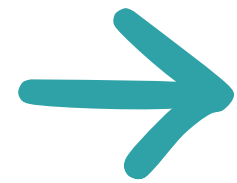
Inhibición moderada de CYP3A4, aumenta riesgo de neuropatía

VINCRISTINA: EFECTOS ADVERSOS

NEUROLÓGICOS	REACCIÓN ADVERSA MÁS IMPORTANTE Y MÁS LIMITANTE DE DOSIS Puede verse agravado con el uso concomitante de otros fármacos neurotóxicos, irradiación de médula o enfermedad previa relacionada
HEMATOLÓGICO	No suele causar mucha neutropenia por si solo
NEFROLÓGICO	Está descrita la hiperuricemia
HEPÁTICO	Vigilancia de la función hepática debida a su metabolización por esa vía, controles seriados de bilirrubina
OTOTOXICIDAD	Se han notificados casos de daño del octavo par craneal. Precaución con su administración junto con platinos

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA: PATOGENIA

NEUROPATÍA AXONAL Y DE LOS MICROTÚBULOS



Actuación a nivel de los microtúbulos, componentes principales de los axones de las fibras nerviosas, alterando el transporte de proteínas lo que provoca **daño neuronal con alteración de la transmisión del impulso nervioso**

AFECTACIÓN DEL ENDOTELIO

Activación de mecanismos inmunitarios endoteliales (integrinas) que aumentan el estrés oxidativo activando vías inflamatorias y receptores del dolor, lo que intensificará la clínica neuropática

DAÑO MITOCONDRIAL

Alteración del transporte y la concentración del calcio en las mitocondrias aumentando el estrés oxidativo y provocando la liberación de neurotransmisores, dando lugar a daño neuronal y apoptosis celular

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA: PATOGENIA

NEUROPATÍA AXONAL Y DE LOS MICROTÚBULOS

Actuación a nivel de los microtúbulos, componentes principales de los axones de las fibras nerviosas, alterando el transporte de proteínas lo que provoca daño neuronal con alteración de la transmisión del impulso nervioso

AFECTACIÓN DEL ENDOTELIO



Activación de mecanismos inmunitarios endoteliales (integrinas) que aumentan el estrés oxidativo **activando vías inflamatorias y receptores del dolor**, lo que intensificará la clínica neuropática

DAÑO MITOCONDRIAL

Alteración del transporte y la concentración del calcio en las mitocondrias aumentando el estrés oxidativo y provocando la liberación de neurotransmisores, dando lugar a daño neuronal y apoptosis celular

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA: PATOGENIA

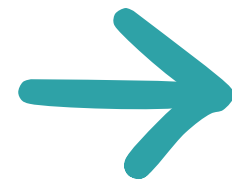
NEUROPATÍA AXONAL Y DE LOS MICROTÚBULOS

Actuación a nivel de los microtúbulos, componentes principales de los axones de las fibras nerviosas, alterando el transporte de proteínas y otros orgánicos lo que provoca daño neuronal con alteración de la transmisión del impulso nervioso

AFECTACIÓN DEL ENDOTELIO

Activación de mecanismos inmunitarios endoteliales (integrinas) que aumentan el estrés oxidativo activando vías inflamatorias y receptores del dolor, lo que intensificará la clínica neuropática

DAÑO MITOCONDRIAL



Alteración del transporte y la concentración del calcio en las mitocondrias aumentando el estrés oxidativo y provocando la liberación de neurotransmisores, dando lugar a **daño neuronal y apoptosis celular**

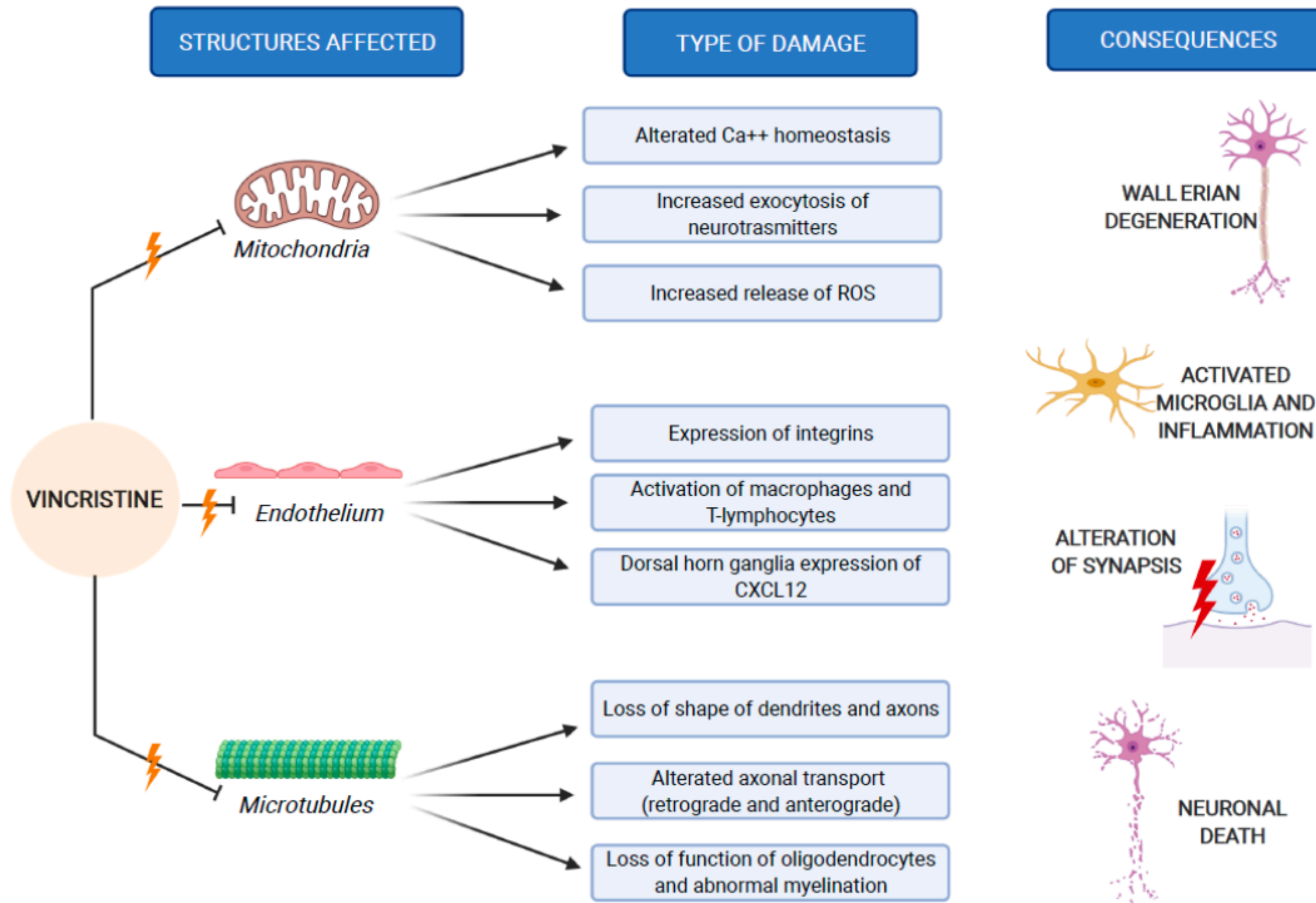


Figure 2. VIPN pathogenesis, which involves mitochondria, endothelium and microtubules of nerve cells.

NEUROPATÍA POR VINCRIPTINA

PRINCIPAL TOXICIDAD LIMITANTE DE DOSIS

Obliga a reducciones de dosis, retrasos o suspensión del tratamiento. Esto comprometerá la eficacia del tratamiento y puede incrementar el riesgo de recaída

Reducción de la calidad de vida de los pacientes con aumento de las comorbilidades y un mayor gasto sanitario

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA

AFECTACIÓN
SENSORIAL

AFECTACIÓN
MOTORA

**NEUROPATÍA
AUTÓNOMA**

Los síntomas pueden aparecer en la primera semana del tratamiento y permanecer a pesar de la disminución de la dosis y la frecuencia de la administración (**efecto arrastre**)

La **intensidad de los síntomas** puede no cambiar dentro de los primeros 12 meses tras la reducción de dosis y **permanecer varios años** tras la finalización del tratamiento

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA

AFECTACIÓN SENSORIAL

Entumecimiento, hormigueo y dolor neuropático

Dolor neuropático: de forma bilateral en las 4 extremidades, con una progresión de distal a proximal. Frecuente el dolor mandibular

Disiminución de la sensibilidad superficial: menor percepción del tacto fino, de la sensación de calor o frío

Disminución de la sensibilidad nociceptiva: ausencia de detección de estímulos dolorosos leves

Apalestesia/hipopalestesia: pérdida o reducción de la capacidad de percepción de vibraciones

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA

AFECTACIÓN MOTORA

Arreflexia/hiporreflexia: pérdida de los reflejos tendinosos profundos

Pie caído

Debilidad en extremidades superiores e inferiores: progresión de distal a proximal

Afectación motora laríngea: ronquera, cambios en la voz

NEUROPATÍA POR VINCRISTINA

NEUROPATÍA AUTÓNOMA

Retención urinaria: sensación de tensemos y de vaciado incompleto de la vejiga

Hipotensión ortostática: puede condicionar síncope vasovagales

Estañimiento: importante evitarlo para asegurar un adecuado confort del paciente

FACTORES DE RIESGO: TRATAMIENTO

- ** En cuanto a la **dosis**: mayor dosis en tratamientos prolongados y con administraciones frecuentes aumentan el riesgo
- ** **Velocidad** de infusión: un ensayo clínico (VINCA) no encontró diferencias entre la administración en bolo en 5min y administración en 1 hora
- ** Está demostrada más neuropatía y más grave en concomitancia con **fármacos que interactúen** con la vía metabólica de la vincristina (antifúngicos, aprepitant)

FACTORES DE RIESGO: PACIENTE

- ** **Neuropatía Charcot-Marie-Tooth**: muy sensibles a esta afección. Historia familiar conocida de esta condición contraindica el tratamiento. Se ha sustituido exitosamente por vindensina en varios pacientes
- ** **Sdme. Guillain-Barré**: están descritos casos de cuadriplejia tras el tratamiento
- ** No hay diferencia entre **sexos**, pero sí en cuanto a la **etnia**, en la población caucásica hay más incidencia por una actividad reducida de CYP3A5
- ** Contradicción en cuanto a la **edad**: posible mayor toxicidad en niños pequeños con mielinización incompleta, pero a su vez son metabolizadores más rápidos, que los protege del daño
- ** Está demostrado que la **obesidad** aumenta el riesgo, sobre todo en pacientes con LLA

DIAGNÓSTICO: ESCALAS

● **Ped-mTNS** (*pediatric-modified Total Neuropathy Score*): escala clínica validada para el estudio de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia en la población pediátrica de entre 5-18 años

** Cuestionario de **síntomas subjetivos** (dolor, entumecimiento, hormigueo)

** **Examen físico objetivo**: fuerza, reflejos, sensibilidad al tacto y vibración

DIAGNÓSTICO: ESCALAS

- **TNS-PV** (*Total Neuropathy Scale-Pediatric Vincristine*): escala diseñada específicamente para la vincristina. Validada para niños mayores de 6 años. Método fácil y rápido (5-10 minutos)

7 ítems puntuados 0-4 puntos cada uno:

- Síntomas **sensitivos**: 1. Parestesias 2. Dolor neuropático
- Síntomas **autonómicos**: 3. Estreñimiento 4. Alteración cuerdas vocales
- Signos **clínicos**: 5. Sensibilidad vibratoria/térmica 6. Fuerza muscular 7. ROTS

***0 puntos: no neuropatía; 1-4 puntos: neuropatía leve; 5-9 puntos: neuropatía moderada; 10 o más puntos: neuropatía grave

DIAGNÓSTICO

ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA: ELECTROMIOGRAFÍA (EMG)

Objetivaríamos una **disminución/desaparición de la respuesta nerviosa** a ciertos estímulos

No se realiza de rutina en la población pediátrica ya que es una prueba incómoda y puede llegar a ser dolorosa



TRATAMIENTO MÉDICO

- ** **Gabapentina:** usada para el dolor neuropático, no hay diferencias con otros fármacos opiodes en la reducción del dolor
- ** **Piridoxina + piridostigmina:** bien tolerados y mejoría en los síntomas
- ** **Ácido glutámico:** efecto preventivo en mayores de 13 años, aunque resultados no concluyentes en diferentes estudios
- ** **Glutamina:** favorece la función y la estabilidad de los microtúbulos. En estudios pediátricos se ha asociado con una mejoría de la función sensitiva y de la calidad de vida

Table 2. Principal drugs investigated for prophylaxis and treatment of VIPN in children.

Drug	Dosage	Patients Age (in Years)	Outcome
Gabapentin	5–10 mg/kg/day (max 50–70 mg/kg/day)	1–18	No evidence of superiority over opioids for reducing or preventing VIPN pain
Pyridoxine	150 mg/sqm/day	2–13	Complete resolution of symptoms of VIPN
Pyridostigmine	3 mg/kg/day	2–13	Complete resolution of symptoms of VIPN
Pyridoxine and Pyridostigmine	150 mg/sqm/day and 3 mg/kg/day	2–10	Significantly improvement of symptoms
Glutamic acid	250 mg daily for BSA * < 1 sqm, 500 mg daily for BSA ≥ 1 sqm		Prevention of VIPN only in patients aged 13 years or more
	1.5 g daily (on the day before or on the day of the first dose of VCR)	3–18	Reduced occurrence of VIPN
Glutamine	6 g/sqm twice daily for 21 days	5–21	Improvement in sensory function and QoL **

TRATAMIENTO NO MÉDICO

**** Fisioterapia y rehabilitación:**

- Mejoría de la fuerza, la sensibilidad y el equilibrio
- Realizar ejercicio durante el tratamiento QT está demostrado que reduce el dolor y la intensidad de la neurotoxicidad
- Mejoría de la marcha

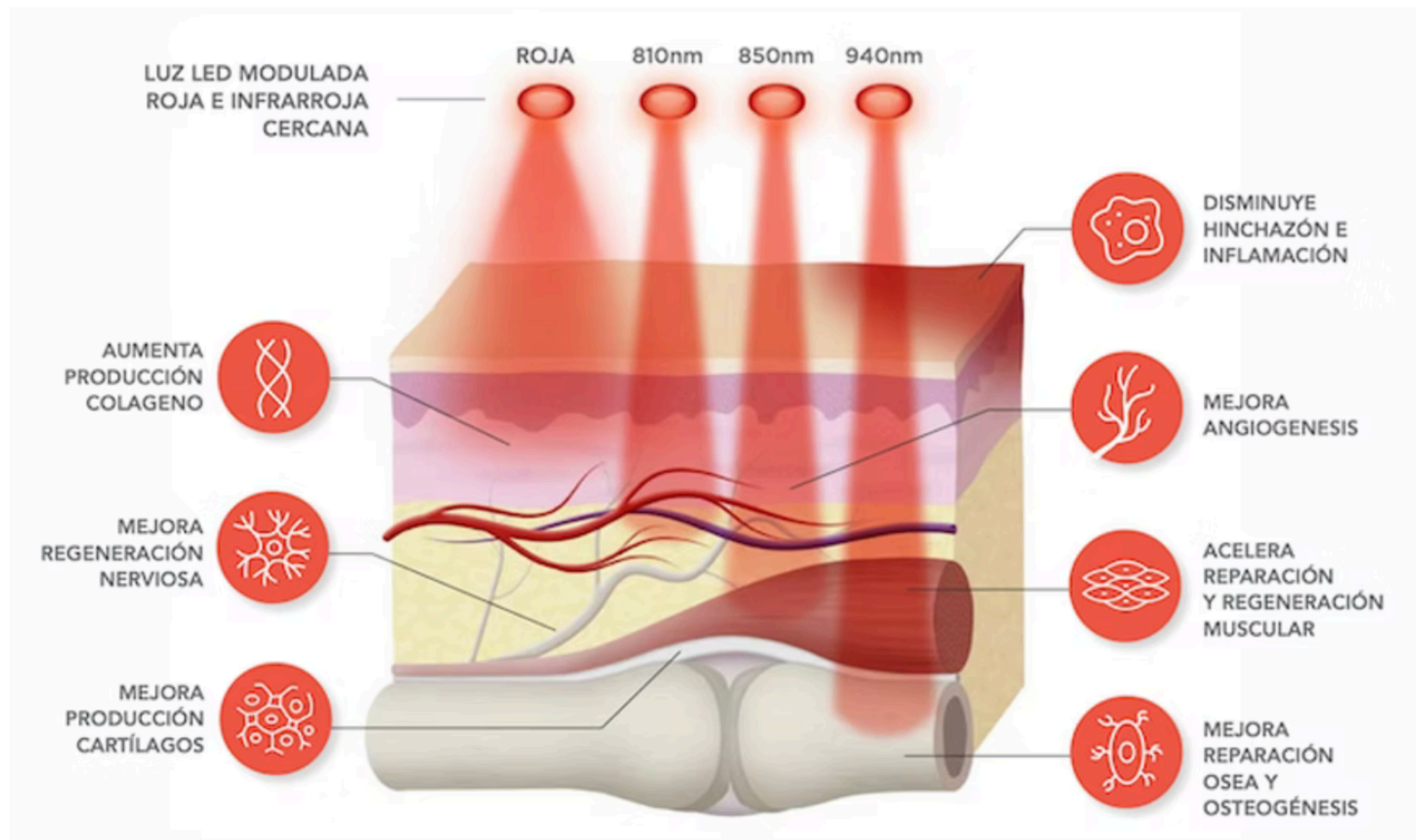
**** Terapia ocupacional** para disminuir el riesgo de caídas

**** Abordaje multidisciplinar** de manera precoz: mejoría de la clínica y una recuperación posterior más rápida, incrementando la calidad de vida y disminuyendo la comorbilidad de estos pacientes

**** Fotobiomodulación:** terapia basada en la aplicación de láser de luz de baja intensidad produciendo una activación celular con efecto antiinflamatorio

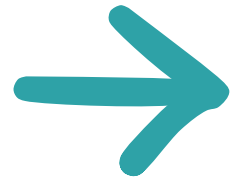
TRATAMIENTO NO MÉDICO

**** Fotobiomodulación:** terapia basada en la aplicación de láser de luz de baja intensidad produciendo una activación celular con efecto antiinflamatorio



AJUSTE DEL TRATAMIENTO

REDUCIR



Neurotoxicidad moderada: se puede reducir 50% y/o espaciar las dosis

Hepatotoxicidad: si Br directa >3mg/dL reducir 50%

El dolor mandibular por si solo NO requiere ajuste de dosis

SUSPENDER OMITIR DOSIS



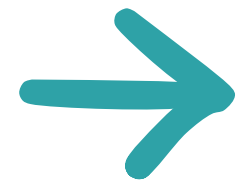
Neurotoxicidad grave:

- ** Íleo paralítico, retención urinaria
- ** Pie caído

Encefalopatía, convulsiones...

AJUSTE DEL TRATAMIENTO

REINTRODUCIR



Tras recuperación neurológica de forma progresiva (50% de la dosis) hasta llegar a dosis totales si bien tolerado

MONITORIZACIÓN NEUROLÓGICA ESTRECHA

Ajustar el tratamiento según la gravedad de la neurotoxicidad, función hepática e interacciones; **suspender** si aparición de toxicidad grave y **reintroducir** progresivamente si tolerancia adecuada

CONTINUANDO CON EL CASO CLÍNICO...

Ingresa en hospitalización y ante mala tolerancia a la gabapentina se cambia tratamiento a pregabalina

VALORACIONES:

NEUROPEDIATRÍA



¿Mielitis vs neuropatía por vincristina? Indica RMN y EMG

- **Resonancia magnética craneo-espinal:** sin alteraciones
- **EMG:** **afectación neuropática predominantemente motora**, de características axonales y de predominio en ambos nervios peroneos + **enlentecimiento leve de las velocidades de conducción motora** en miembros inferiores. Compatibles con afectación neuropática leve

CONTINUAR TRATAMIENTO CON PREGABALINA

CONTINUANDO CON EL CASO CLÍNICO...

VALORACIONES:

Ejercicios de 4 extremidades, con potenciación de la cintura escapular y pelviana y grupos antigravitatorios

REHABILITACIÓN



Estiramientos del aquiles

Reeducación de transferencias

Verticalización progresiva

CONTINUANDO CON EL CASO CLÍNICO...

VALORACIONES:

Ejercicios de 4 extremidades, con potenciación de la cintura escapular y pelviana y grupos antigravitatorios

REHABILITACIÓN



Estiramientos del aquiles

Reeducación de transferencias

Verticalización progresiva

EVOLUCIÓN:

Adecuada adherencia al tratamiento con pregabalina, buena tolerancia

Buena evolución de la fuerza con progresión exitosa a la deambulación

Resolución del cuadro de tenesmo

CONCLUSIONES

- La vincristina es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento quimioterápico de múltiples neoplasias en pediatría
- Es fundamental realizar controles seriados para monitorizar la posible toxicidad hepática, debido a su eliminación por vía biliar
- La neurotoxicidad es la reacción adversa más importante y más limitante de dosis
- Una correcta evaluación y diagnóstico precoz de la neuropatía son esenciales para asegurar un tratamiento adecuado, favorecer la recuperación y minimizar las interrupciones del tratamiento
- Se necesitan aun estudios para lograr un correcto algoritmo diagnóstico y de seguimiento en la población pediátrica

BIBLIOGRAFÍA

- Triarico S, Romano A, Attinà G, Capozza MA, Maurizi P, Mastrangelo S, Ruggiero A. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, risk Factors, strategies of Prevention and treatment. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4112. <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>
- Mora E, Lavoie Smith EM, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. Am J Cancer Res 2016;6(11):2416-2430
- Tay N, Laakso E-L, Schweitzer D, Endersby R, Vetter I and Starobova H (2022), Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. Front. Mol. Biosci. 9:1015746. doi: 10.3389/fmolb.2022.1015746
- Pacifico P, Coy-Dibley JS, Miller RJ and Menichella DM (2023) Peripheral mechanisms of peripheral neuropathic pain. Front. Mol. Neurosci. 16:1252442. doi: 10.3389/fnmol.2023.1252442
- AEPED [Internet]. [citado el 5 de octubre de 2026]. Detalle de medicamento: Vincristina - Pediamécum. Disponible en: <https://www.aeped.es/comites/cm/pediamecum/principios-activos/vincristina>
- Lavoie Smith EM, Li L, Hutchinson RJ, Ho R, Burnette WB, Wells E, et al. Measuring vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Nurs [Internet]. 2013;36(5):E49-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/NCC.0b013e318299ad23>



NEUROPATÍA POR VINCRIPTINA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

ALBA ANTÓN GONZÁLEZ
ALBAANTON_@HOTMAIL.COM