

Encefalopatía por ifosfamida

José Manuel Ruiz-Morales,* Rita Dorantes-Heredia,** Gerardo Akram Darwich-del Moral,*
Ileana Mac kinney-Novelo,* Dan Green-Renner*

RESUMEN

Introducción. La ifosfamida es un agente alquilante y análogo estructural de la ciclofosfamida. El mecanismo por el que la ifosfamida causa neurotoxicidad es complejo. Se ha sugerido que ambos metabolitos, cloroetilamina y cloroacetaldehído, provocan acumulación de nicotinamida adenina dinucleótido e inhibición de la respiración mitocondrial. El cuadro clínico varía desde somnolencia y letargia, hasta irritabilidad, asterixis, excitación, desorientación, confusión, debilidad, alucinaciones y crisis convulsivas. Estos síntomas inician de 2 a 48 h después del inicio de la infusión, hasta uno a tres días después. En la población latina es poco frecuente en comparación de lo que se reporta en la población europea (30% de los casos). No se conoce la causa de esta diferencia. **Caso clínico.** Mujer de 45 años, enfermedad conocida por nuestro servicio como leiomiomasarcoma uterino metastásico. Inicialmente fue tratada con trabectedina durante seis ciclos. Posteriormente se documentó progresión de la enfermedad. Se inició como segunda línea esquema con ifosfamida. A las 72 h posteriores al inicio de la infusión inició con alucinaciones. Se corroboró por laboratorio, tomografía computarizada y resonancia magnética, ausencia de otras causas de los síntomas. Fue tratada con infusión de tiamina. Sin secuelas neurológicas y resolución del evento. No hubo recurrencia del cuadro clínico cuando se instauró profilaxis para evitar este efecto adverso. **Conclusión.** La encefalopatía por ifosfamida es un efecto adverso raro, pero característico de este medicamento.

Palabras clave. Sarcoma. Cloroetilamina. Quimioterapia. Cloroacetaldehído.

ABSTRACT

Introduction. Ifosfamide is an alkylating agent and structural analogue of cyclophosphamide. The mechanism that causes ifosfamide neurotoxicity is complex. It has been suggested that chloroethylamine and chloroacetaldehyde metabolites cause accumulation of Nicotinamide adenine dinucleotide and inhibition of mitochondrial respiration. The clinical picture varies from drowsiness and lethargy, to irritability, asterixis, agitation, disorientation, confusion, weakness, hallucinations and seizures. These symptoms start 2 to 48 h after initiation of infusion, to one to three days later. In the Latino population is rare compared to European population (30% of cases). The cause of this difference is unknown. **Case report.** Female 45 years old, known for our service as uterine leiomyosarcoma metastatic disease. Initially, she was treated with trabectedin for six cycles. Subsequently, it was documented progression disease. It was began second-line scheme with ifosfamide. After 72 h after infusion, the patient began with hallucinations. It was confirmed the absence of other causes of encephalopathy by laboratory, computed tomography and magnetic resonance. She was treated with thiamine infusion, without neurological sequelae and successfully event resolved. There was no clinical recurrence when prophylaxis was introduced to prevent this adverse effect. **Conclusion.** Ifosfamide encephalopathy is a rare side effect, but characteristic of this drug.

Key words. Sarcoma. Chloroethylamine. Chemotherapy. Chloroacetaldehyde.

CASO PROBLEMA

Mujer de 45 años, con enfermedad conocida por nuestro servicio como leiomiomasarcoma uterino metastásico inicialmente. Su cuadro clínico inició un año previo con sangrado transvaginal abundante. Se realizó USG abdominal que demostró cuerpo uterino aumentado de tamaño. Debido a la sintomatología principal, se realizó histerectomía radical y exploración de cavidad peritoneal. Durante

el transoperatorio se encontraron implantes hepáticos y peritoneales. El diagnóstico histopatológico definitivo fue leiomiomasarcoma uterino. Se realizó PET-CT que identificó enfermedad metastásica en peritoneo, retroperitoneo, hígado y pulmón. Una vez recuperada del postoperatorio, a las dos semanas se inició quimioterapia paliativa con trabectedina a dosis de 1.5 mg/m² durante infusión continua durante 24 h, durante seis ciclos cada tres semanas. La paciente con el tratamiento antes mencionado no tuvo

* Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio". ** Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Médica Sur.

Correspondencia:

José Manuel Ruiz-Morales

Medicina Interna y Residente de Segundo año de Oncología Médica. Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur. Puente de Piedra No. 150, Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, México, D.F.

Tel.: (55) 5424-7282. Correo electrónico: ruiz82@gmail.com

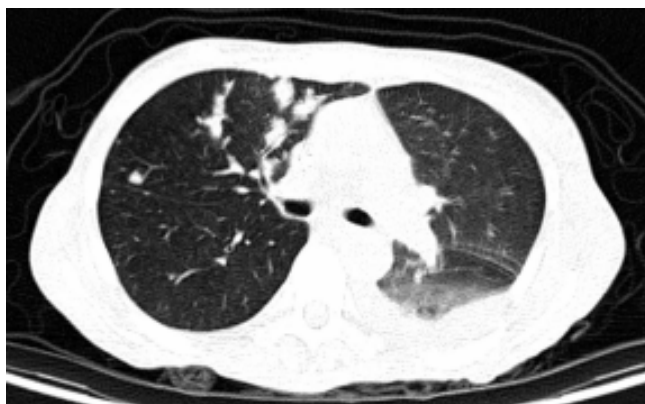


Figura 1. Tomografía computarizada de tórax simple con enfermedad metastásica en lóbulo inferior derecho y derrame pleural maligno izquierdo.

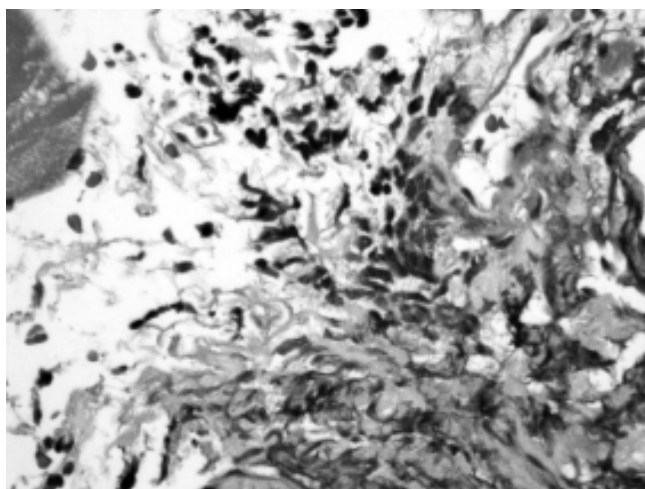


Figura 2. Biopsia pulmonar con escasas células fusiformes malignas, compatibles con leiomioma metastásico. Tinción de hematoxilina y eosina.

efectos adversos que requirieran internamiento hospitalario o suspensión de la quimioterapia. En los estudios de seguimiento se documentó progresión de la enfermedad a nivel pulmonar, hepático y peritoneal (Figuras 1 y 2), por lo que se cambió a tratamiento de segunda línea con ifosfamida en infusión continua durante cuatro días a dosis de 1.5 g/m²/día, adriamicina 20 mg/m²/día por tres días y cisplatino 20 mg/m² durante un día. Se premedicó a la paciente con antihistamínicos, antieméticos y esteroides, así como protección con Mesna para evitar cistitis hemorrágica por ifosfamida en infusión continua. A las 72 h posteriores del inicio de la quimioterapia, la paciente presentó alucinaciones, comportamiento combativo y pensamiento desorganizado. A la EF sus signos vitales se de-

terminaron dentro de normalidad, exploración neurológica con nervios craneales sin alteraciones, reflejos de estiramiento muscular, fuerza y sensibilidad conservada. No se documentaron signos de irritación meníngea o reflejos anormales. Se solicitaron exámenes séricos cuyos resultados estuvieron dentro de normalidad. La TC de cráneo y resonancia de encéfalo no mostraron enfermedad metastásica a sistema nervioso central.

EVALUACIÓN DEL CASO PROBLEMA

1. ¿Cuál es el diagnóstico más probable de esta paciente?

- a) Carcinomatosis meníngea.
- b) Neuroinfección.
- c) Encefalopatía por ifosfamida.
- d) Metástasis cerebrales.

• **Respuesta: c. Encefalopatía por ifosfamida.** La ifosfamida es un agente alquilante y análogo de la ciclofosfamida, y de forma general sus efectos tóxicos son similares. Sin embargo, a diferencia de la ciclofosfamida, de 10-30% de los pacientes tratados con ifosfamida desarrollan encefalopatía.¹ A pesar del porcentaje elevado de este efecto adverso descrito principalmente en poblaciones europeas, en los pacientes latinos es raro. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta complicación incluyen aquéllos con antecedentes de encefalopatía por ifosfamida, disfunción renal, concentraciones bajas de albúmina, uso concomitante con aprepitant como anti-emético o uso previo de cisplatino. Los síntomas inician en las primeras dos horas hasta dos días posteriores a la administración del medicamento, y generalmente resuelven por completo días después de haber suspendido el medicamento. No existen datos específicos de electroencefalograma o en imagen que apoyen el diagnóstico de encefalopatía por ifosfamida.^{2,3}

2. ¿Cuál es la fisiopatología de la encefalopatía por este medicamento?

- a) Bajo flujo cerebral.
- b) Acúmulo de NADH.
- c) Neoformación de vasos sanguíneos.
- d) Metástasis cerebrales.

• **Respuesta: b. Acúmulo de NADH.** Se ha sugerido que la cloroetilamina y cloroacetaldehído, ambos

metabolitos de la ifosfamida, provocan acumulación de NADH, esto previene la deshidrogenación de aldehídos y la consecuente inhibición de la respiración mitocondrial. Estos cambios son similares a los que presentan pacientes con aciduria glutárica tipo II, un trastorno mitocondrial de la oxidación de ácidos grasos.⁴

3. ¿Existe algún medicamento para prevenir y/o tratar la encefalopatía por ifosfamida?

- a) Tiamina.
- b) Azul de metileno.
- c) Dexmedetomidina.
- d) Todas las anteriores.

- **Respuesta: d. Todas las anteriores.** Algunos estudios han encontrado utilidad como tratamiento y/o prevención de la encefalopatía post ifosfamida a la dexmedetomidina, tiamina y azul de metileno. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no requieren un tratamiento específico y la encefalopatía mejora de forma espontánea.⁵⁻⁷ El uso de azul de metileno (AM) como tratamiento y profilaxis de la encefalopatía por ifosfamida fue reportado en 1994 por Kupfer.⁸ Su mecanismo de acción es como un receptor de electrones, reemplazando a las flavoproteínas inhibidas y restaurando la cadena respiratoria mitocondrial. Su dosificación es en solución acuosa al 1%, 50 mg durante 5 minutos seis veces al día. Los efectos secundarios del AM en dosis por encima de 4 mg/kg incluyen anemia hemolítica, y coloración azul-verdosa de orina y heces.⁹

El uso de tiamina también se ha reportado para la profilaxis y tratamiento de esta entidad. Las manifestaciones de la encefalopatía por ifosfamida son similares a la encefalopatía de Wernicke, que es secundaria a deficiencia severa de tiamina, por lo general relacionada con el alcoholismo. Los efectos secundarios de tiamina son poco comunes e incluyen irritación local, prurito, diaforesis y náusea.¹⁰ No existe evidencia de que exista superioridad de azul de metileno vs. tiamina, ni viceversa. En el caso de nuestra paciente, una vez que se estableció el diagnóstico de encefalopatía por ifosfamida, no fue suspendida la infusión del medicamento, sino se estableció tratamiento con tiamina 100 mg diluido en 100 cc de solución salina 0.9% en infusión de diez minutos cada 4 horas hasta la resolución de los síntomas. Posteriormente, fue instaurada una profilaxis con tiamina antes de cada ciclo con ifosfamida hasta el término del tratamiento.

4. ¿Qué otras alteraciones neurológicas puede provocar la ifosfamida?

- a) Convulsiones.
- b) Estatus epiléptico.
- c) Ataxia.
- d) Todas las anteriores.

- **Respuesta: d. Todas las anteriores.** La ifosfamida también puede provocar otras alteraciones neurológicas, desde convulsiones hasta estatus epiléptico, ataxia, debilidad, disfunción de nervios craneales, neuropatías o síndrome extra piramidal.¹¹⁻¹³

5. ¿Qué secuelas neurológicas provoca la encefalopatía por ifosfamida?

- a) Infartos cerebrales.
- b) Infartos cerebelares.
- c) Esquizofrenia.
- d) Ninguna de las anteriores.

- **Respuesta: d. Ninguna las anteriores.** La encefalopatía por ifosfamida por lo general es autolimitada y reversible entre las primeras 12-72 h, y no provoca secuelas neurológicas en los pacientes que llegan a experimentarla. Sin embargo, en muy raros casos puede provocar la muerte del paciente. Es importante reconocer de forma temprana la encefalopatía por ifosfamida, para instaurar una vigilancia estrecha, valorar la suspensión del medicamento o no y ofrecer un tratamiento adecuado a los pacientes.¹⁴

ABREVIATURAS

- **EF:** exploración física.
- **NADH:** nicotinamida adenina dinucleótido.
- **PET-CT:** positron emission tomography-computed tomography.
- **USG:** ultrasonografía.

REFERENCIAS

1. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(3): 277.
2. Durand JP, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 808.
3. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(7): 815.

4. Kupfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and the neurotoxic mechanisms of ifosfamide encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 249-52.
5. Bernard PA, McCabe T, Bayliff S, Hayes D Jr. Successful treatment of ifosfamide neurotoxicity with dexmedetomidine. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16(4): 262.
6. Buesa JM, García-Tejido P, Losa R, Fra J. Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin Cancer Res* 2003; 9(12): 4636.
7. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prov A, Vermorken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 2000; 82(2): 291.
8. Kupfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methyleneblue. *Lancet* 1994; 343: 763-4.
9. Harpey JP, Charpentier C, Coude M. Methylene-blue for riboflavin-unresponsive glutaricaciduria type II. *Lancet* 1986; 327: 391.
10. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 108-14.
11. Wengs WJ, Talwar D, Bernard J. Ifosfamide-induced nonconvulsive status epilepticus. *Arch Neurol* 1993; 50(10): 1104.
12. Patel SR, Forman AD, Benjamin RS. High-dose ifosfamide-induced exacerbation of peripheral neuropathy. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(4): 305.
13. Anderson NR, Tandon DS. Ifosfamide extrapyramidal neurotoxicity. *Cancer* 1991; 68(1): 72.
14. Zalupski M, Baker LH. Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 556-66.