



NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A IFOSFAMIDA

Ángel Buitrago Pozo – R2
Tutora: Dra. Ángela Rico – Oncología Pediátrica HGUA

Índice

- Caso clínico
- Ifosfamida
- Neurotoxicidad asociada a ifosfamida
- Azul de metileno
- Conclusiones
- Bibliografía

Caso clínico

Niña de 9 años con diagnóstico de sarcoma indiferenciado mandibular que ingresa para tratamiento 5º ciclo IVA

Tabla 5. Tratamiento local y sistémico

GRUPO DE RIESGO	Subgrupo	Quimioterapia	Tratamiento local
BR	A	VA x 8	Cirugía
RE	B	IVA x 9	Cirugía
RE	C	IVAx9 o IVAx5+ 4xVA*	Cirugía +/- Radioterapia**
AR	D	IVA x 9 + mantenimiento 6 ciclos	Radioterapia +/- cirugía***
AR	E	IVA x 9 + mantenimiento 6 ciclos	Radioterapia +/- cirugía***
AR	F	IVA x 9 + mantenimiento 6 ciclos	Radioterapia +/- cirugía***
MAR	G	IVADo x 4 + IVA x 5 + mantenimiento 12 ciclos	Radioterapia +/- cirugía***
MAR	H	IVADo x 4 + IVA x 5 + mantenimiento 12 ciclos	Radioterapia +/- cirugía***

*Los pacientes recibirán 9 ciclos de IVA en total sin radioterapia si la RC se ha obtenido por una cirugía secundaria. Si reciben radioterapia el tratamiento consistirá en IVAx5 + VAx 4.

** La órbita se considera favorable y se trata habitualmente con radioterapia sin cirugía si RC a quimioterapia previa. En este subgrupo de pacientes se puede omitir la radioterapia si por edad o localización se considera demasiado tóxica.

*** Considerar cirugía solo si es factible R0 o R1 sin mutilación. Las localizaciones desfavorables son tratadas habitualmente con radioterapia sola.

Caso clínico

Infusión de ifosfamida

1h
→

Episodio de pérdida de conciencia, precedido de sonido gutural, con hipertonía de extremidades, flexión cervical y revulsión ocular de 1 minuto de duración que cede espontáneamente + posterior período poscrítico con somnolencia y náuseas

Pruebas complementarias:

Laboratorio:

- Bioquímica: glucemia e iones en rango de normalidad. Función renal y hepática normales. No elevación de RFA. CK elevadas
- Hemograma: sin alteraciones
- Gasometría venosa: pH 7,19; pCO₂ 42,6 mmHg; HCO₃ 16,5 mEq/L; EB -11 mEq/L

Pruebas de imagen:

- TC craneal: estudio sin signos de patología intracraneal aguda (no lesiones sugestivas de isquemia, hemorragias ni lesiones ocupantes de espacio)
- RMN cerebral: se objetivan cuatro lesiones focales milimétricas en sustancia blanca supratentorial de etiología inespecífica, que no muestran un patrón sugestivo de neurotoxicidad medicamentosa aguda

Caso clínico

Infusión de ifosfamida

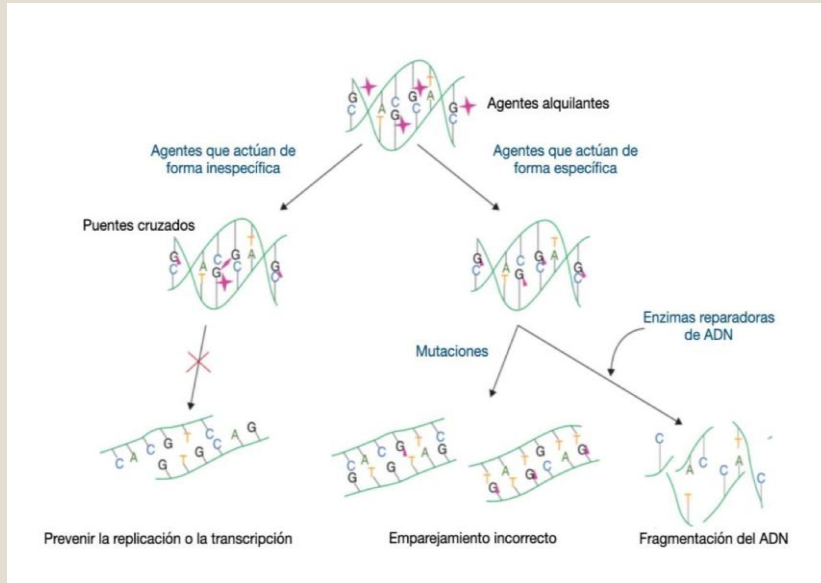
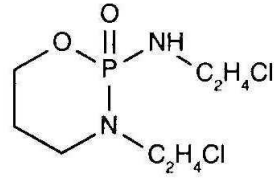
1h
→

Episodio de pérdida de conciencia, precedido de sonido gutural, con hipertonía de extremidades, flexión cervical y revulsión ocular de 1 minuto de duración que cede espontáneamente + posterior período poscrítico con somnolencia y náuseas

Diagnóstico diferencial:

- Lesiones cerebrales: metástasis
- Causas metabólicas: insuficiencia hepática o renal, alteraciones iónicas o del perfil glucémico
- Infecciones del sistema nervioso central: abscesos, encefalitis, meningitis
- Patología cerebrovascular: ictus, encefalopatía hipóxico-isquémica
- Toxicidad farmacológica

Ifosfamida



- Antineoplásico perteneciente al grupo de las mostazas nitrogenadas (agentes alquilantes), análogo de la ciclofosfamida
- Provoca la ruptura de cadenas de ADN al unirse a ácidos nucleicos, provocando la muerte celular e inhibiendo la síntesis de proteínas y de ADN
- Profármaco con metabolismo hepático (CYP3A4), dando lugar a metabolitos activos (isofosforamida, 4-hidroxi-ifosfamida y acroleína) e inactivos (dicloroetilados --> cloroacetaldehído que atraviesa BHE)

Ifosfamida – Indicaciones

Rabdomiosarcomas

Sarcomas de partes blandas

Sarcoma de Ewing

Osteosarcoma

Tumores de células germinales

Neuroblastoma de alto riesgo

Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin refractarios

Ifosfamida – Efectos adversos

Más del 10%:

- Piel: alopecia (83-100%)
- GI: náuseas y vómitos (47-58%)
- Endocrino-metabólico: acidosis metabólica (31%)
- Hematológico: leucopenia (50-100%), anemia (38%) y trombopenia (20%)
- **SNC: encefalopatía**, confusión o muerte (12-15%)
- Renal: cistitis hemorrágica, hematuria (6-92%, macroscópica 8-12%)

Menos del 10%:

- Infección (8-10%)
- Renal: síndrome de Fanconi a dosis altas (6%)
- SNC: fiebre (1%)
- GI: anorexia (1%)
- Hematológico: neutropenia febril (1%)
- Cardiotoxicidad: arritmia, cambios en segmento ST, pericarditis (0,5%)

Neurotoxicidad por Ifosfamida

Agentes quimioterápicos que causan neurotoxicidad

ALTO POTENCIAL DE NEUROTOXICIDAD

Altretamina	Interferón (altas dosis)	Procarbicina
L-Asparaginasa	Ifosfamida	Talidomida
Carboplatino	Metotrexate	Tretinoína
Cisplatino	Citarabina	Oxaliplatino
Docetaxel	Paclitaxel	Vincristina
Vinblastina	5-fluorouracilo	Pentostatina

NEUROTOXICIDAD OCASIONALMENTE IRREVERSIBLE

Cisplatino	5-fluorouracilo (con levamisol)	Metotrexate (intratecal)
Citarabina	Ifosfamida	Paclitaxel
Docetaxel		

CASOS AISLADOS DE NEUROTOXICIDAD

Interleukina-2	Dacarbacina	Irinotecan
Busulfan	Etopósido	Melfalán
(altas dosis)	(altas dosis)	(altas dosis)
Clorambucilo	Interferón (bajas dosis)	Teniposido

Neurotoxicidad por Ifosfamida

- La toxicidad del SNC inducida por ifosfamida se puede manifestar en unas pocas horas o en unos días tras su administración, y en la mayoría de los casos se resuelve dentro de las 48-72 horas posteriores a su interrupción
- Los síntomas pueden ser los siguientes: confusión, somnolencia, agitación, alucinaciones, síntomas extrapiramidales, incontinencia urinaria, convulsiones, coma e incluso muerte (muy raro)
- **Factores de riesgo:**
 - Hipoalbuminemia (<3,3 mg/dl)
 - Hiponatremia
 - Elevación de niveles de creatinina sérica
 - Dosis acumulativa
 - RT previa
 - Uso previo de otros fármacos como aprepitant o cisplatino
 - Sexo femenino

DOSIS
DEPENDIENTE

Neurotoxicidad por Ifosfamida

Grados de neurotoxicidad (escala CTCAE v5)

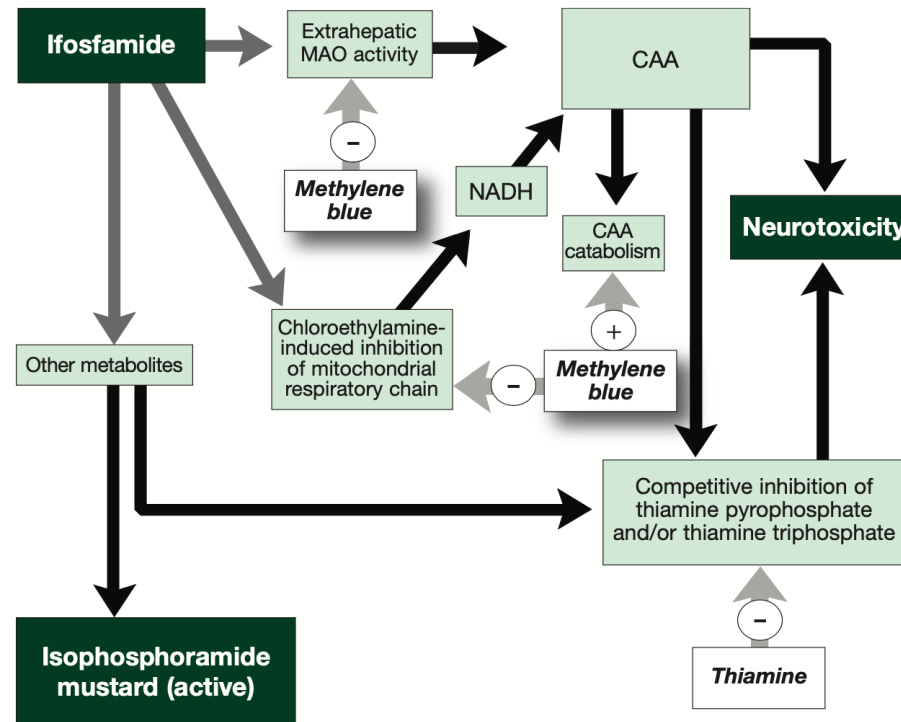
Nervous system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Seizure	Brief partial seizure and no loss of consciousness	Brief generalized seizure	New onset seizures (partial or generalized); multiple seizures despite medical intervention	Life-threatening consequences; prolonged repetitive seizures	Death

Definition: A disorder characterized by a sudden, involuntary skeletal muscular contractions of cerebral or brain stem origin.

Navigational Note: -

Neurotoxicidad por Ifosfamida

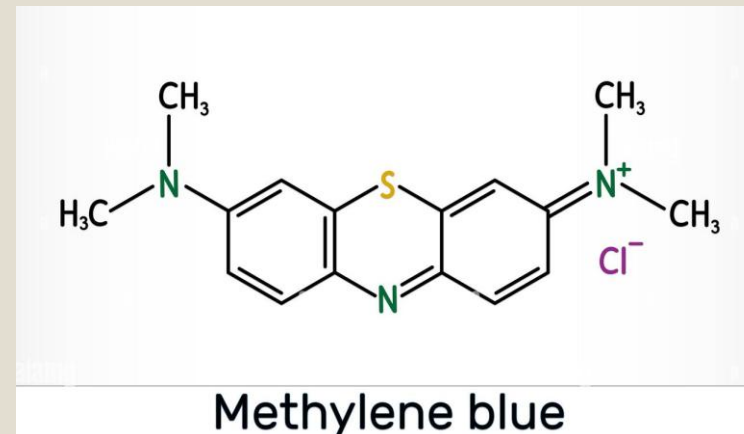
Figure Mechanism of Ifosfamide-Induced Neurotoxicity



CAA indicates chloroacetaldehyde; MAO, monoamine oxidase; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide hydride.

Azul de metileno

- Cloruro de metiltioninio
- Se empezó a usar como antiséptico intestinal y urinario, y débil antimalárico
- 1933 antídoto de las metahemoglobinemias adquiridas



Azul de metileno

- Indicaciones pediátricas en la actualidad:
 - Tratamiento sintomático de la **metahemoglobinemia** inducida por medicamentos y sustancias químicas
 - **Vasoplejia** (*shock* vasodilatado con hipotensión, refractario a fluidos, drogas vasoactivas y corticoesteroides) sobre todo en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea
 - **Neurotoxicidad grado 3-4 inducida por dosis altas de ifosfamida**
 - Neurotoxicidad aguda por Ifosfamida grados 3-4: 1 mg/kg/4h (máx. 50mg)
 - Pacientes que han presentado encefalopatía en ciclos previos:
 - Profilaxis: administrar 24h antes de la dosis de ifosfamida: 1 mg/kg (máx. 50mg)
 - Día del tratamiento: 1 mg/kg/6h (máx. 50mg) durante la infusión de ifosfamida

Caso clínico

Tras la crisis se inicia
**Azul de metileno 1
mg/kg/4h**

No nuevas crisis ni otros
signos de
neurotoxicidad durante
ese mismo ciclo

En los próximos ciclos se
administra profilaxis 24h
antes de la infusión y
cada 6h el mismo día
de la infusión, sin
incidencias

Azul de metileno

[Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations]

[Article in French]

C Dufour ¹, J Grill, P Sabouraud, C Behar, M Munzer, J Motte, O Oberlin, A Paci, O Hartmann

Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue. A case report of different sequential neurotoxicity

Petros Giovanis ¹, Antonella Garna, Marilisa Marcante, Katuscia Nardi, Mauro Giusto

Methylene blue and ifosfamide-induced encephalopathy: Myth or reality?

Halima Abahssain ¹, Badreddine Moukafih ¹, Hajar Essangri ², Hind Mrabti ¹, Bouchra Meddah ², Fadila Guessous ³, Fatima Zahra Fadhil ², Amine Souadka ⁴, Hassan Errihani ¹

Methylene blue for management of Ifosfamide-induced encephalopathy

Priti N Patel ¹

Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature

J Pelgrims ¹, F De Vos, J Van den Brande, D Schrijvers, A Prové, J B Vermorken

Azul de metileno



PROBABLE EFECTO BENEFICIOSO

- Mecanismo de acción
- Experiencia durante más de una década
- Los casos publicados han tenido buenos resultados (?)



AUSENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS

- Solo se dispone de datos sobre estudios observacionales. Pocos datos en edad pediátrica

Conclusiones

- La **ifosfamida** es un antineoplásico de la familia de los agentes alquilantes ampliamente utilizado en Oncología Pediátrica
- Presenta alto potencial de **neurotoxicidad** dentro de los agentes antineoplásicos
- La neurotoxicidad estaría asociada a metabolitos inactivos de la ifosfamida que atraviesan la BHE como la **cloroetilamina**
- Clásicamente se ha visto un probable **beneficio del azul de metileno** en el tratamiento de la encefalopatía por ifosfamida tanto profiláctico como terapéutico
- La evidencia actual está basada en **estudios observacionales**
- **Necesidad de ensayos clínicos** para obtener datos significativos, así como más estudios en edad pediátrica

Bibliografía

- Giovanis P, Garna A, Marcante M, Nardi K, Giusto M. Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue. A case report of different sequential neurotoxicity. *Tumori*. 2009; 95(4):545–6
- Dufour C, Grill J, Sabouraud P, Behar C, Munzer M, Motte J, et al. Encéphalopathie induite par l'ifosfamide : 15 observations. *Arch Pediatr*. 2006; 13(2):140–5
- Abahssain H, Moukafih B, Essangri H, Mrabti H, Meddah B, Guessous F, et al. Methylene blue and ifosfamide-induced encephalopathy: Myth or reality? *J Oncol Pharm Pract*. 2021; 27(1):143–9
- Patel PN. Methylene blue for management of ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(2):299–303
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Ifosfamida. *Pediamécum* [en línea]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ifosfamida>
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Azul de metileno. *Pediamécum* [en línea]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/azul-metileno>
- U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). *Cancer.gov*. 2017. [en línea]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Assanasen C. Ifosfamide neurotoxicity in pediatric patients: A multi-institutional case series report. *J Hematol Oncol Pharm*. 2011;1(3):12-17
- Pérez B, Corral J, Casas AM. Neurotoxicidad por quimioterapia. *Guía SEOM*. Capítulo 6. 2019
- Gallego S, Bernabeu D, Garrido-Pontnou M, Guillen G, Hindi N, Juan-Ribelles A, et al. GEIS-SEHOP clinical practice guidelines for the treatment of rhabdomyosarcoma. *Clinical and Translational Oncology*. 2021; 23(12):2460–73



NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A IFOSFAMIDA

Ángel Buitrago Pozo – R2
Email: angel_bp_97@hotmail.com