

NEUROTOXICIDAD POR IFOSFAMIDA. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

LEIDY R. OBREGÓN GÓMEZ¹, PAULA IVAROLA¹, GUIDO FELIZZIA², ADRIANA ROSE²,
EDUARDO LAGOMARSINO³, ROBERTO CARABALLO¹

¹Servicio de Neurología, ²Sector de Tumores Sólidos, Servicio de Hematología y Oncología, ³Servicio de Farmacia, Hospital de Pediatría, Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Leidy R. Obregón Gómez, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: lrobregong@gmail.com

Recibido: 26-VIII-2025

Aceptado: 10-XII-2025

Resumen

Introducción: La ifosfamida es un agente alquilante antineoplásico, asociado a neurotoxicidad, la cual está condicionada por factores predisponentes, manifestándose hasta una semana post infusión, con un espectro clínico variable. La indicación de estudios complementarios y tratamiento son controvertidos. El objetivo fue describir las manifestaciones clínicas asociadas a ifosfamida, identificar factores de riesgo, evaluar los estudios complementarios y determinar la necesidad de tratamiento durante el cuadro agudo y/o profiláctico.

Materiales y métodos: Estudio observacional y retrospectivo de 10 pacientes oncológicos evaluados por neurotoxicidad secundaria a ifosfamida en el Centro de Atención Integral del Paciente Hemato-Oncológico, durante el periodo 2017-2021. Se incluyeron pacientes a quienes se infundió ifosfamida y desarrollaron síntomas neurológicos, se excluyeron aquellos con enfermedad neurológica previa o sintomatología secundaria a otra etiología.

Resultados: Se evaluaron 10 pacientes que manifestaron síntomas neurológicos asociados a ifosfamida, presentándose con mayor frecuencia dentro de las primeras seis horas post infusión y tras la tercera dosis. Las convulsiones motoras generalizadas fueron la manifestación predominante, requiriendo anticonvulsivantes; dos pacientes presentaron recurrencia. Las neuroimágenes fueron normales. Se realizaron cinco

electroencefalogramas, siendo uno patológico. Ningún paciente desarrolló comorbilidad neurológica posterior.

Conclusión: El tratamiento con ifosfamida se asocia a manifestaciones neurológicas agudas y/o tardías, siendo las convulsiones la más frecuente, relacionándose con el número de dosis y tiempo de infusión. Los factores de riesgo fueron la hipoalbuminemia y el tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos. Por ello, su conocimiento y detección temprana son esenciales para un tratamiento adecuado.

Palabras clave: neurotoxicidad, ifosfamida, encefalopatía, convulsiones, reacción adversa

Abstract

Ifosfamide-induced neurotoxicity: clinical characteristics in a pediatric case series

Introduction: Ifosfamide is an antineoplastic alkylating agent associated with neurotoxicity, which is conditioned by predisposing factors and manifests up to one week after infusion, with a variable clinical spectrum. The indications for complementary studies and treatment is controversial. The objective was to describe the clinical manifestations associated with ifosfamide, identify risk factors, evaluate complementary studies, and determine the need for treatment during the acute phase and/or prophylactically phase.

Materials and methods: Observational and retrospective study of 10 cancer patients evaluated for neurotoxicity secondary to ifosfamide at the Comprehensive Care Center for Hematology- Oncology Patients during the period 2017 -2021. Patients who received ifosfamide and developed neurological symptoms were included, while those with previous neurological pathology or symptoms secondary to another etiology were excluded.

Results: Ten patients who manifested neurological symptoms associated with ifosfamide were evaluated, with symptoms occurring most frequently within the first six hours after infusion and after the third dose. Generalized motor seizures were the predominant manifestation, requiring anticonvulsants; two patients had recurrence. Neuroimaging was normal. Five electroencephalograms were performed, one of which was abnormal. No patient developed subsequent neurological comorbidity.

Conclusion: Treatment with ifosfamide is associated with acute and/or delayed neurological manifestations, with seizures being the most frequent, related to the number of doses and infusion time; risk factors include hypoalbuminemia and concomitant treatment with nephrotoxic drugs. Therefore, knowledge and early detection. Therefore, awareness and early detection are essential for proper treatment.

Key words: neurotoxicity, ifosfamide, encephalopathy, seizures, adverse reaction

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La neurotoxicidad por ifosfamida se asocia con factores de riesgo del paciente y/o del fármaco.
- Presenta un amplio espectro clínico pudiendo ser leve o grave, durante su infusión o hasta una semana después.
- Se requieren estudios para evaluar el mejor tratamiento durante el evento agudo y/o profiláctico.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Caracterizar el compromiso neurológico según escala del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.
- Realizar EEG de una hora de duración, durante la presentación aguda para evaluar actividad ictal e inicio de anticonvulsivantes.

Realizar seguimiento neurológico a largo plazo para identificar eventuales alteraciones psicológicas y crónicas.

Durante las últimas décadas, los tratamientos quimioterápicos han mejorado el pronóstico y la sobrevida de los pacientes oncológicos pediátricos, sin embargo, los protocolos incluyen citotáticos con diversos mecanismos de acción que pueden asociar toxicidad^{1,2}.

La ifosfamida, es una oxazafosforinas -mostaza nitrogenadas- aprobada en el tratamiento de tumores sólidos (sarcomas óseos y de partes blandas, tumores germinales), leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo (AR) y tumores refractarios^{3,4}.

Es un profármaco, que requiere la activación a través del metabolismo hepático, mediado por el citocromo p450 (CYP3A4) mediante dos vías: la primera consiste en reacciones de hidroxilación que generan el metabolito activo (mostaza isofosforamida) responsable de la actividad citotóxica; la segunda hidroxila el fármaco a 4 hidroxifosforamida, que al unirse a moléculas intracelulares produce metabolitos inactivos (cloro acetaldehído) los cuales son responsables de la nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Presenta una vida media de 5 a 6 horas² y se excreta por vía urinaria⁴⁻⁶.

El mecanismo por el cual se produce la neurotoxicidad es complejo. Se ha sugerido que, durante su activación la cloroetilamina se conjuga con la cisteína formando tialsina, inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial y la unión de electrones a flavoproteínas. De esta manera, la acción citotóxica se debe a la inhibición de las funciones del ADN y a la inducción de la muerte celular, mediada por el aumento en la formación de cloroacetaldehído, el cual eleva sus niveles en plasma, atraviesa la barrera hematoencefálica y genera neurotoxicidad⁴⁻¹⁰.

El espectro clínico neurológico es amplio, abarcando desde somnolencia, encefalopatía aguda (la más frecuente) letargia, irritabilidad, excitación, alucinaciones, convulsiones, trastorno del movimiento (hemibalismo, corea o atetosis), compromiso de pares craneales, trastorno cerebeloso, coma, síntomas extrapiramidales,

hasta manifestaciones graves como atrofia cerebral y cerebelosa^{3,7,11}.

La prevalencia de estas complicaciones, aunque poco conocidas, oscila entre el 10% y el 40%. Suelen presentarse con frecuencia después del tratamiento (ya sea por vía oral o en dosis altas), en un periodo que puede ir desde el momento de la infusión hasta 72 horas posteriores, e incluso hasta una semana después. En su presentación aguda, los síntomas suelen revertir espontáneamente después de suspender el tratamiento y/o dentro de las 48 a 72 horas, sin embargo, se han reportado casos irreversibles o incluso fatales, asociados a un curso de encefalopatía progresiva^{3-6, 11-14}.

Se han reportado secuelas a largo plazo en tres casos pediátricos después de la administración de un régimen de dosis altas de ifosfamida. Estos casos se caracterizaron por encefalopatía progresiva, con atrofia cerebral y degeneración del sistema nervioso central (SNC) que finalmente ocasionaron la muerte^{7,11}.

El objetivo de este estudio fue identificar las manifestaciones neurotóxicas secundarias a la administración de ifosfamida en una cohorte de pacientes oncológicos pediátricos, determinar los probables factores de riesgo asociados, evaluar los resultados de estudios complementarios, así como la necesidad de tratamiento durante el cuadro agudo y/o como medida profiláctica.

Materiales y métodos

Se analizaron las historias clínicas de pacientes evaluados por neurología en el Centro de Atención Integral Pediátrico Hematooncológico (CAIPHO), del Hospital Garrahan durante el periodo de 2017 a 2021. Se confeccionó un análisis retrospectivo, descriptivo, en el cual se evaluaron 155 historias clínicas de pacientes consultados a neurología por eventos neurológicos secundarios a tratamientos quimioterápicos, de los cuales 10 pacientes presentaron antecedente de exposición a ifosfamida.

De las historias clínicas electrónicas analizadas, se recopiló información sobre (a) características generales: edad al momento del diagnóstico, sexo, diagnóstico oncológico, presencia de metástasis, (b) tratamiento oncológico recibido: esquema de quimioterapia y dosis de ifosfamida relacionada a toxicidad, duración de la infusión de ifosfamida, tratamiento concomitante, (c) características clínicas: tiempo en el cual inició la sintomatología, des-

cripción de la semiología neurológica, laboratorio previo y posterior al evento, (d) estudios complementarios: neuroimagen, características del electroencefalograma (EEG), (e) tratamiento durante el evento agudo (f) continuidad del tratamiento oncológico, (g) comorbilidad neurológica posterior, (h) medidas profilácticas posteriores.

Se incluyeron pacientes que habían recibido ifosfamida y que presentaban sintomatología neurológica (alteración del sensorio, mioclonías, convulsión, ataxia) la cual no fuera secundaria a la administración de otro medicamento o condiciones médicas (procesos infecciosos, trastornos del medio interno, alteración de presión arterial, entre otros).

Se excluyeron, pacientes con condición neurológica previa (epilepsia, toxicidad por otro quimioterápico) o cuya clínica neurológica fuera secundaria a otra condición médica (sepsis, trastorno hidroelectrolítico)

El evento clínico neurológico relacionado a ifosfamida se definió de acuerdo con el criterio del médico tratante, presente al momento de la presentación clínica y se consideró que la misma se relacionaba con la infusión de ifosfamida, luego de excluir otras causas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Por tratarse de un estudio descriptivo y retrospectivo, con anonimato de los datos empleados, se exceptúa el consentimiento informado.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre 2017 al 2021, se evaluaron en el CAIPHO a 155 pacientes con sintomatología neurológica secundaria a quimioterapia, de los cuales 10 presentaron síntomas atribuibles a la ifosfamida, representando el 6% de las valoraciones neurológicas realizadas a pacientes en tratamiento quimioterápico.

Los pacientes incluidos fueron 4 niñas y 6 varones, con una media de edad al diagnóstico oncológico de 10 años (rango: 4 a 15 años).

El diagnóstico de tumor sólido se realizó en 9/10 pacientes, incluyendo sarcoma de Ewing (clavícula izquierda, columna, hallux de alto grado), osteosarcoma de fémur derecho, rabdomiosarcoma en el miembro superior derecho, papiloma de plexo coroideo atípico, y en 1 paciente se diagnosticó LLA B común de AR sin compromiso del SNC (Tabla 1). Los tumores sólidos asociaron metástasis en 6/9 pacientes, siendo leptomenígea en 2/6, torácica 1/6, pulmonar en 3/6 pacientes. Ninguno había realizado radioterapia.

Tabla 1 | Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variable/ paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Diagnóstico	Sarcoma de Ewing de clavícula izquierda	Osteosarcoma de fémur derecho	Osteosarcoma de fémur derecho	Sarcoma de Ewing en columna	Sarcoma de Ewing en columna	Papiloma de plexo coroides con exéresis tumoral completa	Osteosarcoma de fémur	Sarcoma de Ewing en hallux de alto grado	Rabdomiosarcoma de miembro superior	LLA B común -AR sin compromiso de SNC
Edad (años) al diagnóstico	13	10	6	12	4	4	13	15	10	14
Metástasis	Torácica	Pulmonar	Pulmonar	No	Leptomeningea	No	Pulmonar	Leptomeningea	No	No
Esquema de quimioterapia	VAC e ifosfamida/etopósido intercaladas	CIE	CIE	GALOP 2011	VAC e ifosfamida/etopósido intercaladas	CIE	CIE	VAC intercalada con ifosfamida/etopósido	Ifosfamida, vincristina, actinomicina/doxorubicina	RA-2.
Número de ciclo de quimioterapia con ifosfamida	Primero	Segundo	Segundo	Tercero	Tercero	Segundo	Segundo	Cuarto	Primero	Primero
Dosis recibidas de ifosfamida	3	6	6	8	8	3	3	6	3	3
Dosis de ifosfamida actual asociada al evento	3	3	3	3	2	1	1	3	3	3
Clínica neurológica	Mioclonías faciales y en manos	Encefalopatía aguda	Convulsión generalizada	Convulsión generalizada	Ataxia de tronco	Convulsión generalizada	Convulsión Generalizada	Estatus tónico clónico	Encefalopatía aguda, afasia de expresión	Estatus tónico clónico generalizado.
Dosis de ifosfamida	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	3000mg/m ² /dosis por 3 días	800 mg/m ² /dosis EV, cada 12 horas (5 dosis totales)

(continúa)

(continuación)

Variable/ paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Duración de infu- sión en horas	3	1	1	3	3	3	1	3	3	1
Tiempo de inicio de los síntomas, posterior a la infu- sión en horas	2	4	1	4	Al finali- zar	4	2	48	12	2
Trata- miento concomi- tante	Ondanse- trón, Metoclo- pra-mida, dexa- metasona	Mesna, dexameta- sona, ranitidina, ondan- setrón	Ranitidina, ondanse- trón dexameta- sona	Ranitidina, ondan- setrón, mesna, dexameta- sona	Ranitidina, ondan- setrón	Ondan- setrón / difenilhi- dantoina	Enoxa- parina, ondan- setrón	Dexameta- sona-apre- pitant- ranitidina	Metoclo- pramida, difenh- dramina	Mesna- ondan- setrón dexame- tasona- ranitidina
Albúmina (previo a la clínica neuroló- gica)	3.54	4.3	3.2	3.49	4.19	3.72	3.06	3.2	3.4	2.7
Neuro- imagen	No se realizó	TAC: nor- mal	TAC: nor- mal	TAC: nor- mal	RM cerebro: normal	TAC: nor- mal	TAC: nor- mal	RM Cerebro: normal	RM cerebro: normal	Angio TC: normal
Trata- miento durante el evento agudo	No	No	No	No	No	POP Difenilhi- dantoina.	Loraze- pam (úni- ca dosis)	Lora- zepam, difenhilhi- dantoina. Ingreso a UCI.	No	Lora- zepam, difenhilhi- dantoina, leveti- racetam Ingresa a UCI
Continuo quimio- terapia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Suspendió quimio- terapia hasta esta- bilización clínica, luego continuó	Sí	Continúa la quimio- terapia sin Ifosfami- da.
Valora- ción neu- rología	12 horas: normal	A las 12 horas: normal	A las 12 horas: normal	A las 12 horas: normal SFNP	A las 24 horas: normal	A las 12 horas: normal	A las 48 horas: normal	A las 48 horas: normal	A las 48 horas: clonus agotable, afasia de expresión	A las 48 horas: normal

(continúa)

(continuación)

Variable/ paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EEG	No	No	No	No	Ondas lentas en cuadrantes poste- riores pseudope- riodico.	No	No	No	SFNP	No
Anticon- vulsivan- te	No	No	No	Si	No	Difenil- hidan- toina, profilaxis por neuro- cirugía.	No	Levetira- cetam por 48 horas	No	Difenilhi- dantoina por 48 horas
Recurren- cia de neuro- toxicidad	No	No	No	Si	No	No	Si	No	No	No
Recibió platinos	No	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No
Realizó radioter- apia	Actual- mente	No	No	No	No	Si	No	No	No	No
Estado actual	En segui- miento	Fallecido	Domicilio en exte- rior	Remisión completa	Fallecido. dic/2016	Fuera de trata- miento oncológico	Fallecido	Fallecido	En trata- miento	En trata- miento

LLA: leucemia linfoblástica aguda; AR: alto riesgo; SNC: sistema nervioso central; VAC: ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina; CIE: carboplatino, ifosfamida, etopósido; GALOP 2011: 1er vincristina/ciclofosfamida/doxorubicina - 2do ifosfamida - etopósido intercalados; Bloque RA 2: dexametasona, vincristina, metotrexato (intratecal) ifosfamida, daunorrubicina. vincristina, oncaspar; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; POP: post operatorio; UCI: unidad de cuidados intensivos EEG: electroencefalograma; SFNP: sin focos ni paroxismos.

Se indicó quimioterapia con ifosfamida endovenosa como protocolo de primera línea en sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma y de segunda línea en osteosarcoma. La dosis para tumores sólidos fue de 3000 mg/m²/día durante 3 días (una dosis cada 24 horas), en LLA B común de AR sin compromiso del SNC, se administraron 800 mg/m² por dosis cada 12 horas, durante 5 dosis (8000 mg/m² en total), con dosis fraccionadas para mejorar la respuesta antineoplásica.

El bloque de quimioterapia incluyó en 7 pacientes la combinación de ifosfamida con carboplatino, mientras que en 1 paciente se administró aprepitant. No se administraron opioides, los cuales han sido descritos como factores de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad. El tiempo de infusión de ifosfamida fue de una hora en

4 pacientes y de 3 horas en el resto de los pacientes. No se especificó en la historia clínica el criterio de elección para el tiempo de infusión.

Todos los pacientes presentaron sintomatología neurológica después de la infusión de ifosfamida: en 8 de 10 casos, los síntomas aparecieron durante las primeras 6 horas, y en 2 de 10 pacientes a las 12 y 48 horas. La mayor frecuencia se observó entre el primer y el cuarto ciclo de la quimioterapia. Por lo tanto, todos habían recibido más de tres dosis de ifosfamida durante su tratamiento sin haber presentado síntomas neurológicos (Tabla 2).

El síntoma más frecuente, en relación con la clasificación internacional de la gravedad de encefalopatía aguda del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (Tabla 3), fueron las

convulsiones generalizadas, presentes en 6 de 10 pacientes, correspondiendo a toxicidad grado 4. De estos, 2 pacientes presentaron estatus convulsivo e ingresaron a unidad de terapia intensiva (UTI). Además, se observaron los siguientes síntomas en 1 de cada 10 pacientes: encefalopatía aguda, mioclonías faciales y en manos, ataxia de tronco y afasia de expresión, todos correspondientes a toxicidad de grado 2.

El tratamiento más utilizado fueron los anti-convulsivantes, administrados en 4 de 10 pacientes; las benzodiacepinas se indicaron durante el evento agudo en 3 de ellos. Sin embargo, 2 de estos 4 pacientes presentaron estatus convulsivo, requiriendo impregnación con difenilhidantoína y levetiracetam, finalmente las convulsiones se consideraron sintomáticas y se suspendió el tratamiento anticonvulsivante a las 48 horas, sin presentar recurrencia inmediata. Además, el servicio de neurocirugía indicó difenilhidantoína como profilaxis durante el postoperatorio de resección de papiloma del plexo coroideo atípico. En los 6 pacientes restantes, la sintomatología se resolvió espontáneamente (Tabla 1).

Respecto a los estudios complementarios, se constató hipalbuminemia (<3.4 g/dL) previo

al evento neurológico en 4 de 10 pacientes, de los cuales 2 presentaron neurotoxicidad grado 4 (estatus convulsivo generalizado, ingreso a UTI y asistencia respiratoria mecánica) según la clasificación de la gravedad de encefalopatía aguda del Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU. No se evaluaron otros datos de laboratorio, dado que la solicitud pre-infusión de ifosfamida y post evento neurológico no fue homogénea en todos los pacientes (Tabla 4).

La neuroimagen (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética [RMN] y angio Tc craneal) fue solicitada por el médico tratante en 9 de los 10 pacientes, con el objetivo de descartar otras etiologías; todos los estudios resultaron normales. En el único paciente en quien no se realizó neuroimagen, el cuadro clínico se caracterizó por mioclonías faciales y en las manos, las cuales remitieron de forma espontánea.

La valoración neurológica se solicitó una vez descartadas otras enfermedades o hallazgos que pudieran explicar los síntomas descritos. Esta evaluación se realizó entre las 12 y 48 horas posteriores al evento, debido a que la administración de ifosfamida ocurrió en horarios o días en los que no había un neurólogo de guardia. El

Tabla 2 | Características del tratamiento oncológico

Variable/ paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Número de ciclo de quimioterapia con ifosfamida	1	2	2	3	3	2	2	4	1	1
Dosis recibidas de ifosfamida	3	6	6	8	8	3	3	6	3	3
Dosis de ifosfamida asociado a evento	3	3	3	3	2	1	1	3	3	3

Tabla 3 | Clasificación internacional de la gravedad de encefalopatía aguda del Instituto Nacional de Cáncer NCI-CTCAE de EE. UU.

Gravedad	Síntoma
0	Ausencia de déficit
1	Somnolencia o agitación leve
2	Síntomas moderados
3	Depresión intensa, alucinaciones leves o estado de estupor
4	Coma o convulsiones
5	Muerte

Tabla 4 | Laboratorio previo a la neurotoxicidad secundaria a ifosfamida

Albúmina	Síntoma neurológico	Pacientes
Menor a 3.4 g/dL	Convulsión generalizada	1
	Estatus tónico clónico	2
Mayor a 3.4 g/dL	Mioclónías facial y manos	1
	Encefalopatía aguda	2
	Convulsión generalizada	2
	Afasia de expresión	1
	Ataxia de tronco	1

examen físico fue normal en 9 de los 10 pacientes, solamente en 1 de los 10 casos se constató afasia de expresión y clonus agotable en el contexto de encefalopatía aguda.

El electroencefalograma (EEG) se realizó en 5 de los 10 pacientes. De estos, 4 presentaron convulsiones y mostraron en el estudio una actividad basal organizada, sin focos ni paroxismos. El otro paciente de este grupo presentó ataxia de tronco, que cedió espontáneamente, y no tuvo convulsiones; sin embargo, su EEG evidenció ondas lentas en cuadrantes posteriores de carácter pseudoperiódico, aunque no se repitió el EEG. En los pacientes restantes, la historia clínica no especifica la razón por la cual no se realizó el estudio. Ningún paciente desarrolló epilepsia ni presentó comorbilidad neurológica posterior.

La recurrencia de la neurotoxicidad se presentó en 2 de los 10 pacientes, durante el siguiente ciclo de quimioterapia, ambos presentaron características similares, un tiempo de infusión de 3 horas y el inicio de los síntomas 30 minutos después de recibir el tratamiento. Uno de ellos presentó un segundo episodio de convulsión, recibió lorazepam durante el evento agudo y se le indicó clobazam durante 6 meses, mientras que el otro paciente presentó clínica de encefalopatía aguda, cediendo de forma espontánea. Ninguno de los dos desarrolló epilepsia ni presentó recurrencia de neurotoxicidad en los siguientes ciclos de quimioterapia. Los estudios complementarios se reportaron normales (Tabla 5).

Como medidas profilácticas para las próximas infusiones de ifosfamida, el servicio de oncología consideró: ampliar el tiempo de hidratación previo al inicio de la infusión,

aumentar el tiempo de infusión a 2 horas como base y aumentar 1 hora adicional por cada gramo de dosis, además, evaluar la combinación con otros fármacos como metoclopramida y difenhidramina, dado que estos pueden estar relacionados con alteraciones neurológicas. No se contemplaron otras medidas, como el uso de azul de metileno, albúmina o tiamina, debido a que la evidencia científica disponible al momento de evaluar los pacientes era escasa.

La quimioterapia con ifosfamida se continuó en 9 de los 10 pacientes, solo en 1 paciente se suspendió por presentar toxicidad neurológica grado 4.

Discusión

La neurotoxicidad secundaria a ifosfamida es una entidad bien conocida por los oncólogos, pero poco familiar para los neurólogos. Su prevalencia es baja, ya que, en un período de cinco años, sólo diez pacientes fueron evaluados por esta sintomatología.

En nuestra serie, las convulsiones fueron el síntoma más frecuente, y se consideraron sintomáticas. El tratamiento anticonvulsivante se indicó en 4 de 10 pacientes, 3 durante el evento agudo y 1 como profilaxis en el postoperatorio de la resección de papiloma del plexo coroideo atípico. La recurrencia de convulsiones se presentó en 2 de 10 pacientes, durante el siguiente ciclo de quimioterapia; solo uno recibió clobazam durante 6 meses y ninguno desarrolló epilepsia.

Durante el evento agudo, 2 de 10 pacientes presentaron estatus convulsivo con ingreso a UTI, asociado a hipoalbuminemia (menor a 3.4 mg/dL) siendo este el factor de riesgo más fre-

Tabla 5 | Características de la recurrencia de neurotoxicidad secundaria a ifosfamida

Diagnóstico oncológico	Evento neurológico	Bloque de quimioterapia / dosis de ifosfamida	Tiempo de infusión	Tiempo en que inicia el evento	Tratamiento	Estudios complementarios
Sarcoma de Ewing de columna	Encefalopatía aguda	Cuarto ciclo, tercera dosis	3 horas	30 minutos	Cede espontáneamente	TAC normal
Osteosarcoma fémur metástasis pulmonar	Convulsión tónico-clónica generalizada	Tercer ciclo, primera dosis	3 horas	30 minutos	Lorazepam, se indica clobazam por 6 meses.	TAC y EEG normal

TAC: tomografía axial computarizada; EEG: electroencefalograma

cuentemente reportado en la bibliografía, sin embargo, el mecanismo por el cual se presenta no está claro, pero podría reflejar una alteración de la función hepática y del metabolismo de la ifosfamida, generando acumulación de metabolitos neurotóxicos en plasma y facilitando la entrada al SNC. Por lo tanto, antes de indicar ifosfamida, se debe controlar la función hepática (albúmina, transaminasas), renal (creatinina, urea, equilibrio hidroelectrolítico), hemograma, y considerar antecedentes patológicos de relevancia (metástasis leptomenígea, nefrectomía, radioterapia previa del SNC, carcinomatosis pélvica)^{2,4,5,7,13-18}.

La ifosfamida se indicó como protocolo de primera y de segunda línea, según el diagnóstico oncológico, sin sobrepasar la dosis acumulativa (mayor a 60 g/m²), hasta la aparición de clínica neurológica. En pediatría, no se han realizado estudios en los cuales se reporten la dosis acumulativa de ifosfamida para causar neurotoxicidad^{2,7-10,12,16,18}.

Al comparar las variables descritas en esta población con la literatura, se identificaron factores de riesgo para su desarrollo: el número de dosis de ifosfamida recibida, siendo más frecuente después de la tercera dosis (última dosis del ciclo de quimioterapia realizado) durante las primeras 6 horas posteriores a la infusión. En nuestra serie, todos los pacientes recibieron la infusión entre 1 y 3 horas, sin embargo, en pediatría se ha recomendado que el tiempo de infusión no debe realizarse en menos de 6 horas, a fin de evitar reacciones neurológicas ad-

versas. Esta recomendación se basa en que el aclaramiento de ifosfamida en pediatría es más rápido que en los adultos, lo que implica que su administración deba realizarse mediante infusión continua, y no en bolos, para disminuir la probabilidad de neurotoxicidad^{2,4,6,12,17}.

El tratamiento quimioterápico incluyó carboplatino en 7 de los 10 pacientes. Este agente nefrotóxico se ha relacionado con la disminución de la excreción de los metabolitos neurotóxicos de la ifosfamida, lo que favorece su acumulación y su paso a través de la barrera hematoencefálica. Además, se ha descrito una interacción con opioides y aprepitant^{8,10-12}.

Todos los pacientes presentaron neuroimagen normal, lo que sugiere encefalopatía tóxica, en concordancia con los casos reportados en la bibliografía. En 2021, Mohamed y col. reportaron un paciente de 13 años que presentó convulsiones diez días después de haber recibido el tratamiento. En la TAC cerebral se observaron lesiones hipodensas en la región frontal derecha, posteriormente, se realizó RMN cerebral, en la que se evidenciaron lesiones subcorticales hiperintensas en T2/FLAIR e hipointensas en T1, sin restricción de la secuencia de difusión y sin realce con contraste. Considerando el efecto secundario conocido de la ifosfamida, se suspendió el protocolo de quimioterapia que la incluía y se modificó por otro protocolo que incluyera ciclofosfamida. Durante su evolución, el paciente no presentó nuevas convulsiones. Se realizó nueva RMN cerebral, dos semanas después de haber suspendido la ifosfamida, en la cual no se eviden-

ciaron las lesiones previamente descritas. Ante la evolución favorable y la resolución de dichas lesiones, se mantuvo el diagnóstico de encefalopatía aguda inducida por ifosfamida^{8-10,12,18-20}.

Según el informe de casos con pocos pacientes adultos, realizado por Gusdon y col. en 2019, durante el evento agudo, el EEG puede correlacionarse con la gravedad del cuadro clínico, pudiéndose observar cualquiera de los siguientes patrones: (a) leve: actividad basal desorganizada, (b) moderado: actividad epileptiforme, (c) grave: estado epiléptico no convulsivo (minoría de los casos)^{10,13}. Por lo tanto, se debe sospechar el estatus no convulsivo en pacientes que presenten cuadro de encefalopatía aguda secundario a la infusión de ifosfamida, ya que el retraso en su diagnóstico podría conducir a una mayor morbilidad. De acuerdo con lo reportado en la bibliografía se sugiere realizar un EEG de una hora de duración y considerar el inicio de anticonvulsivantes al constatar actividad ictal^{10,19}.

En nuestro estudio, se solicitó EEG en 5 de los 10 pacientes, realizándose 24 horas después de presentar el evento clínico. El resultado fue normal en 4 de ellos, en el otro estudio se encontró un hallazgo patológico en un paciente que no había presentado convulsiones. Sin embargo, el EEG no se repitió para comparar dicho hallazgo.

En nuestro trabajo, las convulsiones generalizadas fueron la manifestación clínica más frecuentemente asociada a la administración de ifosfamida, al número de dosis recibidas, y al tiempo de infusión. Además, la hipoalbuminemia y otros tratamientos oncológicos concomitantemente, como los fármacos nefrotóxicos, se han reportado como factores de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad inducida por esta droga.

La quimioterapia con ifosfamida se continuó en todos los pacientes, excepto en uno, debido a la gravedad clínica que obligó a suspender el tratamiento en los ciclos siguientes. La recurrencia de la neurotoxicidad por ifosfamida es del 26.3 %, después de los primeros dos ciclos. La reintroducción de la ifosfamida no está contraindicada^{12,19}, puede realizarse con medidas profilácticas para las infusiones posteriores. En nuestra serie, el servicio de oncología en conjunto con el servicio de farmacología, consideraron como medidas profilácticas ampliar el tiempo de hiperhidratación previo al inicio de la infusión,

prolongar la duración de la infusión a 2 horas como base y añadir 1 hora más por cada gramo de dosis, así como evaluar la combinación con otros tratamientos que puedan estar relacionados con alteraciones neurológicas.

En la literatura, se ha reportado el uso de azul de metileno, albúmina, tiamina como tratamiento en el evento agudo y/o profiláctico; sin embargo, en pediatría, hasta el momento de la evaluación de los pacientes y de realizar este estudio, la evidencia científica es escasa, ya que en la literatura sólo se encuentran reportes de casos. En esta serie de pacientes, únicamente se indicaron anticonvulsivantes para el estatus convulsivo, mientras que el resto de la sintomatología se resolvió de manera espontánea. No obstante, sería relevante llevar a cabo ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de los tratamientos mencionados.

Se identifican como debilidades de este estudio que, durante el evento agudo, la valoración clínica no fue realizada por un neurólogo; además, el EEG de una hora de duración no se efectuó en todos los pacientes y, en los casos realizados, no se registró durante el episodio agudo. Así mismo, los estudios de laboratorio previos a la infusión de ifosfamida y al momento del evento agudo no fueron homogéneos en todos los pacientes, lo que impide una comparación directa de los hallazgos con lo descrito en la literatura. Por otro lado, aunque se han reportado alteraciones psicológicas a largo plazo relacionados con la ifosfamida, ninguno de los pacientes contó con una valoración psicopedagógica antes y después del tratamiento, lo que representa una oportunidad para futuros estudios⁷.

Como fortaleza, existen pocos estudios que analicen las características clínicas de los pacientes pediátricos con neurotoxicidad secundaria a ifosfamida; por ello, este estudio retrospectivo podría resultar relevante.

El tratamiento antineoplásico con ifosfamida se relaciona a complicaciones neurológicas agudas y tardías, que pueden ser graves. Las convulsiones son la manifestación más frecuente. Se sugiere realizar EEG durante el evento agudo ya que los hallazgos se relacionan con la gravedad del cuadro clínico. El conocimiento y detección temprana son esenciales para un tratamiento adecuado y eficaz.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Diagnóstico oportuno del cáncer infantil programa nacional de cuidado integral del niño y adolescente con cáncer. Comité de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional Sociedad Argentina de Pediatría Guía de algoritmo diagnóstico. En: https://www.sap.org.ar/docs/comites/hematolog%C3%ADaoncolog%C3%ADaymedicinatransfusional/files_algoritmo-ca-infantil-11-19_1580335026.pdf; consultado julio 2024.
2. Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de México 2018. Revisión retrospectiva de neurotoxicidad inducida por ifosfamida. Análisis de un caso en pediatría. En: https://repositorio.unam.mx/contenidos/revison-retrospectiva-de-neurotoxicidad-inducida-por-ifosfamida-analisis-de-un-caso-en-pediatria-3543452?c=gR6rDr&d=false&q=*&i=11&v=1&t=search_0&as=0; consultado enero 2024.
3. Idle JR, Beyoğlu D. Ifosfamide - History, efficacy, toxicity and encephalopathy. *Pharmacol Ther* 2023; 243:108366.
4. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 277-80.
5. Pellacani C, Eleftheriou G. Neurotoxicity of antineoplastic drugs: mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies. *Adv Med Sci* 2020; 65: 265-85.
6. Lo Y, Shen LJ, Chen WH, Dong YH, Wu FL. Risk factors of ifosfamide-related encephalopathy in adult patients with cancer: a retrospective analysis. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 744-51.
7. López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildósola AC, Rioscovian-Soto AP, Aguilar-Roman B, Wanzke-del Angel V, Cerecedo Díaz F. Ifosfamide neurotoxicity. Case report and literature review. *GAMO* 2011; 10: 55-8.
8. Sarbay H, Demir ÜF, Yılmaz G, Atay AA, Malbora B. Ifosfamide induced encephalopathy in a child with osteosarcoma. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27: 1302-6.
9. Furui Y, Komori K, Kurata T, Sakashita K. Ifosfamide-induced encephalopathy successfully prevented by methylene blue: a pediatric case report and review of the literature. *Cureus* 2023; 15: e40213.
10. Gusdon AM, Malani R, Chen X. Clinical and EEG characteristics of ifosfamide-related encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 2019; 36: 150-4.
11. Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology* 2003; 65 Suppl 2: 11-6.
12. Ali Mohamed D, Semedo A, Adeyemi B, et al. Reversible encephalopathy induced by ifosfamide with brain imaging. *Glob Pediatr Health* 2021; 8: 2333794X211030415.
13. Ataseven E, Göktepe ŞÖ, Kantar M. Ifosfamide-related encephalopathy with severe clinical presentations in children with cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27: 2018-22.
14. Shimada K, Hasegawa S, Nakao S, et al. Adverse event profiles of ifosfamide-induced encephalopathy analyzed using the food and drug administration adverse event reporting system and the Japanese adverse drug event report databases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 84: 1097-105.
15. Sociedad Argentina de Pediatría. En: <https://www.sap.org.ar/novedades/535/15-de-febrero-dia-internacional-del-cancer-infantil.html>; consultado noviembre 2023.
16. Plutt AA, Stanton MP, Zembillas AS, Pierson CE, Zahler S, Anderson PM. Excellent tolerability of ifosfamide and mesna via continuous infusion in a pediatric patient population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022; 44: e1029-e32.
17. Ide Y, Yanagisawa R, Kubota N, et al. Analysis of the clinical characteristics of pediatric patients who experience ifosfamide-induced encephalopathy. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27996.
18. Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf* 2008; 31: 989-96.
19. Feyissa, A. M., Tummala, S. Ifosfamide related encephalopathy: the need for a timely EEG evaluation. *J Neurol Sci* 2014; 336: 109-12.
20. Müngen E, Yaman İ, Öz S, Günbey C, Anlar B, Aydın B. Ifosfamide-induced encephalopathy with rapid response to thiamine: a pediatric case. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022; 44: 402-4.
21. Drug Name: Ifosfamide. En: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ifosfamide_monograph_1June2010_formatted.pdf; consultado diciembre 2024.