

Cartas al Director

Neurotoxicidad secundaria a ifosfamida consecutivamente en forma de psicosis y coma

Sr. Director:

La ifosfamida (IFM) es un agente alquilante, del grupo de las oxazofosforinas (mostazas nitrogenadas). Se ha descrito la aparición de un cuadro leve de toxicidad neurológica central, dosis dependiente, en un 10-20% de los pacientes que reciben dosis intermedias o altas de IFM, que se manifiesta como encefalopatía aguda y cursa con alucinaciones, irritabilidad, confusión, convulsiones, somnolencia, trastornos del carácter, ataxia y disfasia. Excepcionalmente, aparecen cuadros más severos en forma de psicosis o coma¹. Los primeros síntomas pueden aparecer entre las 2 horas y los 20 días del inicio del tratamiento. Por lo general, se inician a las 24-96 horas y desaparecen entre las 48-72 horas de la interrupción del tratamiento.

En este trabajo se describe el caso de una paciente diagnosticada con sarcoma estromal de endocérvix que tras recaída sistémica, fue tratada con quimioterapia (QT) de 2ª línea: ifosfamida (IFM) + dacarbacina (DTIC) + uromitexan (MESNA), desarrollando de manera excepcional un cuadro de neurotoxicidad secundaria a IFM en forma de letargia grave en los dos primeros ciclos y coma en el tercero.

Descripción del caso

Paciente de 21 años, 1,7 m² de superficie corporal. Ingresa con cuadro clínico inicial de hipermenorrea, anemia y masa endocervical. Se diagnostica sarcoma estromal de endocérvix. Se realiza histerectomía simple y se decide quimioterapia (QT) adyuvante, 6 ciclos de cisplatino (CDDP) y epirubicina (EPI), más radioterapia (RT) externa e intracavitaria, con buena tolerancia general.

A los seis meses, la paciente acude a Urgencias por presentar dolor pleurítico, derrame pleural y nódulo en partes blandas en pared abdominal. Se diagnostica como recaída sistémica a nivel pleural, pulmonar y de partes blandas.

Ante la aparición de esta recidiva, se decide QT de 2ª línea IFM: 3 g/m², intravenosa (i.v.) en 2 horas y DTIC 150 mg/m², i.v. en bolo, días 1-3 cada 21 días. El plan prevé administrar 6 ciclos en total en ausencia de progresión o toxicidad inaceptable. Medicación concomitante: ondansetrón oral 8 mg/8 horas, dexametasona oral 8 mg/8 horas y tietilpirazina oral 6,5 mg/8 horas durante 3 días.

1º Ciclo: Dosis 100% de IFM, DTIC y MESNA, durante 3 días. Al segundo día, la paciente presenta síndrome confusional y alucinaciones. La paciente presenta como factor de riesgo haber recibido CDDP en QT anterior. Se confirma la neurotoxicidad mediante estudios analíticos, TAC cerebral negativo (descarta lesiones orgánicas), EEG, valoración psiquiátrica y neurológica.

Se consulta al Servicio de Farmacia que plantea la posibilidad de tratar con azul de metileno 1% (50 mg), i.v. u oral, indicado en profilaxis y/o tratamiento de la encefalopatía. Se opta por la utilización de la vía oral (50 mg/8 horas). Sin embargo, no se logra revertir la neurotoxicidad grave.

2º Ciclo: Dosis 100% de IFM, DTIC y MESNA. Se decide fraccionar la dosis de IFM de tres a cinco días presentando de nuevo toxicidad neurológica en forma de letargia. Se inicia tratamiento con azul de metileno i.v. 50 mg/8 horas. No se observa mejoría de la encefalopatía.

3º Ciclo: Dosis 80% de IFM, DTIC y MESNA, durante 5 días. Por problemas de vías periféricas e infusión continua se coloca reservorio subcutáneo. También se aumenta la dosis de azul de metileno i.v. 100 a mg/8 horas. A pesar de estas medidas, se manifiesta neurotoxicidad en forma de coma, que revierte espontáneamente al cabo de una semana, después de interrumpir la QT.

Tras reevaluación de la enfermedad por TAC, se considera estable a nivel pleuropulmonar y en nódulo en la parte abdominal. Progresiva mejoría de la toxicidad neurológica y pulmonar.

Dada la toxicidad grado i.v., se da por finalizada la QT (IFM, DTIC y MESNA) y se inicia QT 3ª línea compasivo, con 3 ciclos de adriamicina liposomal.

Finalmente, ante progresión de la enfermedad se inicia tratamiento sintomático por la Unidad de Cuidados Paliativos.

Discusión

La IFM es un profármaco que requiere activación hepática, originando el fármaco activo y diversos metabolitos. Dentro de estos metabolitos, la acroleína es responsable de la cistitis hemorrágica, y el cloroacetaldehído de la neurotoxicidad. Este metabolito se acumula en el sistema nervioso central (SNC), debido a un incremento en su producción hepático o una disminución en su eliminación renal. La IFM presenta un metabolismo autoinductivo. Este tipo de metabolismo explicaría el incremento de toxicidad neurológica en días sucesivos al primer día de ciclo².

Entre los factores de riesgo que pueden potenciar la neurotoxicidad por IFM están: niveles elevados de creatinina, niveles bajos de albúmina (< 3,5 g/dl), enfermedad neoplásica en abdomen, enfermedad hepática o renal, radiación craneal previa, infusiones cortas de IFM (< 6 horas), previa exposición a CDDP (> 300 mg/m²) y tratamiento concomitante con ciertas drogas (antieméticos, corticosteroides, antidepresivos y opioides)³.

En nuestro caso, la paciente presentaba los siguientes factores de riesgo: enfermedad neoplásica en abdomen, tratamiento previo con CDDP (dosis acumuladas de 618 mg/m²), antieméticos, corticoterapia y anemia. Sin embargo, los niveles óptimos de albúmina y creatinina durante la administración de QT fueron óptimos.

En el tratamiento y prevención de la neurotoxicidad secundaria a IFM se pueden adoptar una serie de medidas^{4,5}: a) alcalinizar la orina para facilitar la eliminación de cloroacetaldehído;

b) administrar 12,5-25 g de albúmina durante la infusión de IFM; c) administrar azul de metileno i.v. u oral, durante y después de la administración de IFM⁶; y d) fraccionar la dosis y prolongar la infusión durante 24 horas. En nuestro caso, las medidas aplicadas (infusión continua, fraccionamiento de la dosis y utilización de azul de metileno) no fueron eficaces. Tras la suspensión de la QT, los efectos neurotóxicos remitieron al ser un efecto adverso reversible y dosis dependiente. Por decisión y criterio del facultativo responsable del paciente, la reacción no fue comunicada al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Otros autores^{7,8} describen cuadros leves o graves de neurotoxicidad asociadas a IFM. Nosotros describimos un cuadro grave de neurotoxicidad en forma de psicosis tras los dos primeros ciclos y coma tras el tercero. En la revisión bibliográfica realizada no se encontraron precedentes similares al caso aquí descrito.

J. A. Valdueza Beneitez, I. Castro Núñez
J. Álvarez Seoane, C. Grande Ventura¹

*Servicios de Farmacia y ¹Oncología.
Hospital do Meixoeiro. Vigo*

Bibliografía

1. Klasco RK, Drugdex. Ifosfamide (Drug Evaluation Monograph). En: Drugdex Information System. Micromedex Inc. Greenwood, Colorado: Editorial Staff 2006; vol. 128.
2. Kaijser GP, Beijnen JH, Bult A, Underberg WJM. Ifosfamide metabolism and pharmacokinetics. *Anticancer Res* 1994; 14 (2A): 517-31.
3. Pratt CB, Goren MP, Meyer WH, Singh B, Dodge RK. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1399-401.
4. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Hoxigsberg L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 815-9.
5. Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology* 2003; 65 (Supl. 2): 6-11.
6. Zulian GB, Tullen E, Maton B. Methylene blue for ifosfamide-associated encephalopathy. *N Eng J Med* 1995; 332: 1239-40.
7. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, Ostermann H, Schiel X. Incidence and severity of Ifosfamide-induced encephalopathy. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 347-50.
8. McVay JI, Wood AM. Suspected ifosfamide-induced neurotoxicity. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1450-5.